

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

429
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marcel François DESCHAMPS

Né le 18 Août 1924, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

LA TERRAMYCINE
NOUVEL
ANTIBIOTIQUE FUNGIQUE

Président : M. J. CATHALA, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1951

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marcel François DESCHAMPS

Né le 18 Août 1924, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

LA TERRAMYCINE

NOUVEL

ANTIBIOTIQUE FUNGIQUE

Président : M. J. CATHALA, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.
Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	N...
	FEVRE.
	MERLE D'AUBIGNÉ.
	FUNCK-BRENTANO.
	GOUGEROT.
	DEBRÉ.
	MOLLARET.
	DELAY.
	CHEVALLIER.
	ALAJOUANINE.
	BÉNARD (H.).
	LAROCHE (Guy).
Cliniques médicales	LIAN.
	MOREAU.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHER.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).

Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DESAILLE.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Rhumatologie	COSTE.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*),
HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
M^{lles} J. LÉVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE :

MM.

	N...
Anatomie	DELMAS.
	N... ff DEBEYRE.
Anatomie patholo-	DELARUE.
gique	M ^{lles} GAUTHIER-
	VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
	ETTORI.
Biochimie médi-	
cale	SCHAPIRA.
Dermato-Syphil.	DEGOS.
ligraphie	COUJARD.
Histologie	DESCLAUX.
	DEBRAY.
Hydrologie	BOYER.
	DEPARIS.
Hygiène	DÉROBERT.
Médecine légale .	PUECH.
Neurochirurgie.	DE SÈZE.
Neurologie	DIGONNET.
	MAYER.
Obstétrique	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie ...	OFFRET.
Oto-rhino-laryng..	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
	FÈVRE.
Pathologie chirur-	HUGIER.
gicale	LÉGER.

Pathologie chirurgicale

Pathologie expér.

Pathologie médi-cale

Pédiatrie

Pharmacologie ..

Physiologie

Physique médic..

Psychiatrie

Thérapeutique

Agr. ch. d'ens..

Urologie

MM.

PADOVANI.
PATEL.
ROUX.
RUDLER.
SICARD.
N.
MERKLEN.
BROUET.
CACHERA.
DECOURT.
DREYFUS (Gilbert).
FAUVERT.
CARCIN.
HAMBURGER.
KOURILSKY.
LAMY.
LENÈGRE.
MARCHAL.
MAURIC.
SOULIÉ.
LAPLANE.
MARIE (Julien).
CHEYMOL.
BARGETON.
PARROT.
DJOURNO.
BARUK.
BROUET.
COUVELLAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens :

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*)
HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*)
GATELIER (*Clinique chirurgicale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent :

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	AMELINE. MÉNÉGAUX.	Clinique médicale {	HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique médicale	BOULIN.	Clinique obstétri- cale	ECALLE. LACOMME.
		Clinique ophtal- mologique	RENARD.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire adjoint M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAÎTRE, GOICHON, LAURENT.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opi-
nions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE SPIRITUEL
MONSIEUR CHARLES VERAX

A MA FEMME

A MON PERE

A MA MERE

A MES FILLES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. RAVINA

Médecin de l'Hôpital Beaujon.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

MONSIEUR LE DOCTEUR HUET

MONSIEUR LE DOCTEUR TURIAF

MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BERNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DESVIGNES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEY

Venant s'ajouter à la liste déjà longue des antibiotiques fungiques, la TERRAMYCINE, dont la découverte fut annoncée dans le numéro du 27 janvier 1950 de la revue américaine *Science*, s'est révélée dès les premières expérimentations comme extrêmement active sur un nombre considérable de germes appartenant aux genres les plus divers.

Découverte par FINLAY et HOBBY, la TERRAMYCINE est produite par un actinomyces tellurique, le *Streptomyces Rimosus*, dont les cultures sur agar agar, d'aspect craquelé et fissuré ont fait donner son nom au produit.

Elle est préparée cristallisée, soit sous forme de base libre, soit sous forme de chlorhydrate. Ce dernier, plus soluble et ne présentant aucune différence apparente effective avec la base libre, a été utilisé de préférence au cours des différents essais in vitro et in vivo.

Le chlorhydrate se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, de couleur jaune soufre, de saveur à la fois amère et acidulée. De réaction légèrement acide le chlorhydrate de TERRAMYCINE est peu soluble dans l'eau pure, un peu plus dans l'eau acidulée ou alcalinisée.

La TERRAMYCINE, sous forme de son chlorhydrate, est délivrée en capsules cylindriques de gélatine contenant 0,25 gr. de poudre. (La présentation est donc la même que celle de l'auroreomycine et de la chloromycétine.)

Cette médication vient d'être introduite en France. Nous avons pu en suivre les effets sur quinze malades du service du Docteur RAVINA.

Nous en rapporterons les notions principales sur le titrage et les observations que nous avons pu réunir.

LA TERRAMYCINE, NOUVEL ANTIBIOTIQUE FUNGIQUE

PREMIERE PARTIE

TITRAGE DE LA TERRAMYCINE

La TERRAMYCINE étant préparée cristallisée, il n'existe pas d'unité physiologique particulière. On utilise une unité pondérale proportionnelle au poids de TERRAMYCINE base ou de chlorhydrate de TERRAMYCINE.

Cependant, pour l'étude de l'absorption, de l'élimination et de la répartition de l'antibiotique dans l'organisme, on a dû adopter une méthode de dosage biologique. La technique utilisée est une méthode de dosage néphélométrique utilisant comme souche de réaction la *Klebsiella pneumoniae*, souche P.C.I. 602. Une période d'incubation de trois heures et demi seulement est nécessaire.

Voici, suivant R.-C. Kersey, la description de la technique :

« La technique de dosage est basée sur l'essai turbidimétrique de Mc Mahan's pour la PÉNICILLINE. L'établissement de la courbe standard de 0,05 à 0,50 mcg. par tube, est préparée en ajoutant avec une micro-pipette les quantités suivantes de la solution standard de TERRAMYCINE dans une série de tubes Pyrextest de 15×100 mm. contenant 0,20, 0,18, 0,16, 0,14, 0,12, 0,10, 0,08, 0,06, 0,04, 0,02 cm³. Dans une autre série, les échantillons dilués (0,5 à 2,5 mcg. par cm³) sont ajoutés à la pipette de la manière suivante : 0,20, 0,16, 0,12, 0,08, 0,04 cm³. Le petit volume d'échantillons utilisés (0,02 à 0,20 cm³) fait une différence insignifiante sur le volume total du milieu dans le tube (7 cm³). Donc aucune précaution n'a besoin d'être prise pour ajuster tous les tubes au même volume.

« Une fiole contenant assez de bouillon de culture stérile pour remplir tous les tubes de la première série, est ensemencée avec 6 cm³ de la suspension standardisée de *Klebsiella*

pneumoniæ pour 100 cm³ de bouillon. Une machine automatique est utilisée pour répartir 7 cm³ du milieu ensemencé à chaque tube. Les tubes sont couverts avec des plateaux en acier inoxydable retournés et incubés à 37° trois heures et demi au bain-marie.

« Les supports sont enlevés à la fin de la période d'incubation et passés dix minutes à la vapeur dans un stérilisateur Arnold afin d'arrêter toute croissance supplémentaire pendant la lecture du test.

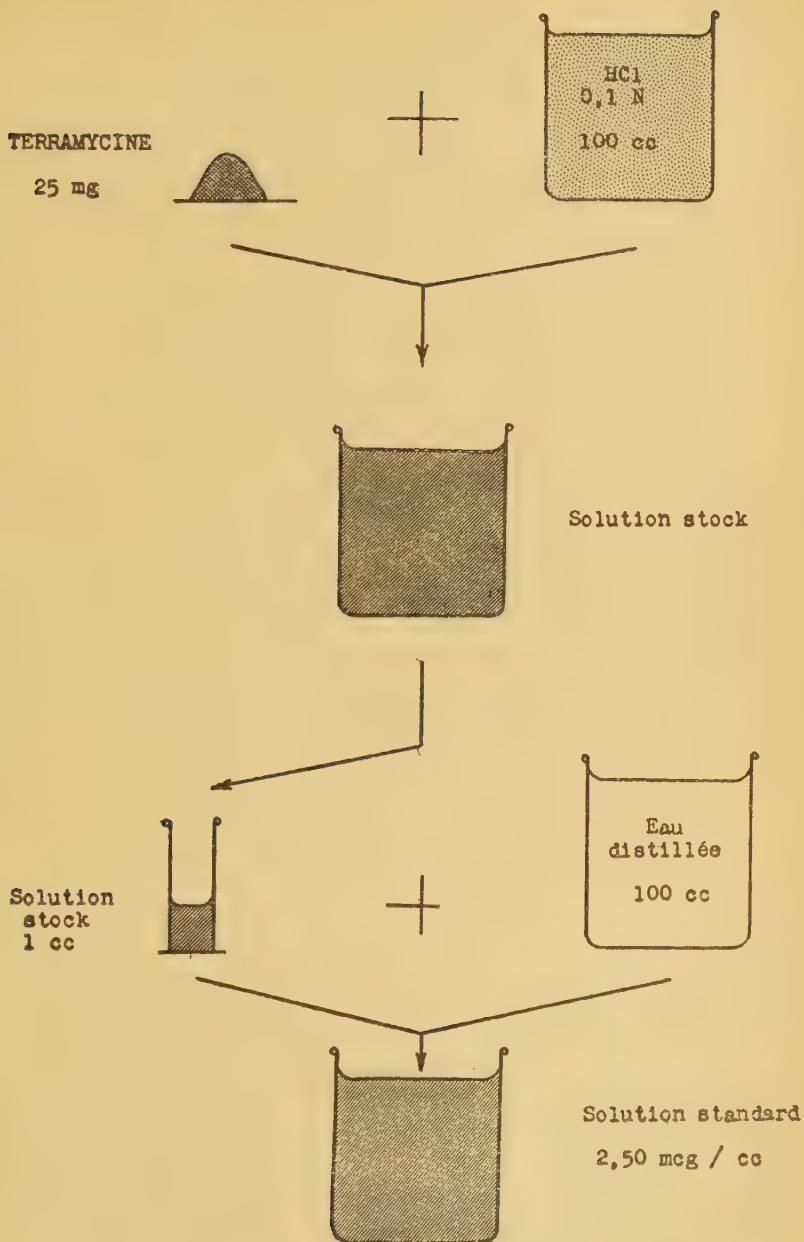
« Les lectures turbidimétriques sont faites dans un colorimètre Lumetron, modèle 402 E, et la transmission de la lumière est lue directement sur le galvanomètre. La sensibilité du colorimètre est réglée de manière à ce qu'une variation de 80 divisions sur le galvanomètre soit obtenue entre les points élevés et les points inférieurs de la courbe standard. Les lectures du galvanomètre sont étalonnées et les points de l'activité classés en groupe comme il est objectivé sur la figure 1. Les calculs d'un essai type sont donnés sur le tableau 1.

Solution standard de Terramycine

« La solution stock est préparée en dissolvant 25 mg. de TERRAMYCINE base cristallisée dans 100 cm³ de HCl décinormale. Cette solution stock peut être gardée à la glacière cinq jours sans perte effective. Les dilutions finales du standard sont préparées chaque jour en diluant la solution stock de manière à obtenir 2,50 mcg. avec de l'eau distillée. »

TABLEAU N° 1. — ESSAIS DE LA TERRAMYCINE

Vol. de dil. standard en cm ³	TERRAMYCINE en mcg. par tube	Lecture au galvanomètre
0,20	0,50	90
0,18	0,45	85
0,16	0,40	80
0,14	0,35	75
0,12	0,30	70
0,10	0,25	60
0,08	0,20	50
0,06	0,15	39
0,04	0,10	28
0,02	0,05	20
0,00	0,00	13



Volume de l'échantillon en cm ³	Lecture au galvanomètre	TERRAMYCINE en mcg. cal- culée d'après la courbe	TERRAMYCINE en mcg. par cm ³ d'échantillon	Moyenne
(a)	(b)	(c)	(c/a)	(d)
0,20	84	0,430	2,15	2,08
0,16	73	0,325	2,13	
0,12	60	0,250	2,09	
0,08	42	0,165	2,06	

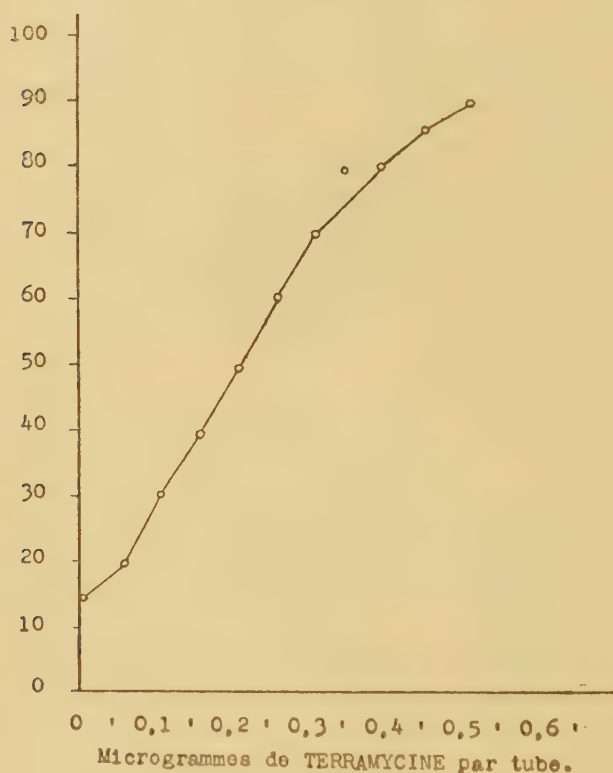


Fig. 1 :

Groupe en fonction de la concentration en Terramycine.

Une autre méthode de dosage de la TERRAMYCINE dans les humeurs consiste à utiliser la technique suivante :

« Inoculer le matin un tube de bouillon de culture avec le bacille n° 5 de la famille du *Bacillus Cereus*. L'incubation est

de six à sept heures à 37° C. Ajouter 1 ml. de cette culture à 100 ml. de bouillon de Thioglycollate et ajouter 2 ml. de ce bouillon ensemencé à chacun des tubes d'une série de Kolmer.

2 ml. d'une solution de chlorhydrate de TERRAMYCINE dilués dans du bouillon de Thioglycollate de façon à contenir 1 mcg. de TERRAMYCINE par ml. sont ajoutés au premier d'une série de huit tubes contenant 2 ml. de bouillon ensemencé et sont mélangés.

2 ml. du premier tube sont alors transférés au deuxième et mélangés. 2 ml. du deuxième sont transférés au troisième, etc..., jusqu'au huitième tube. Les tubes contiennent alors : 0,5, 0,25, 0,125, 0,0625, 0,0312, 0,0156, 0,0078, 0,0039 mcg./ml. de TERRAMYCINE.

2 ml. de l'échantillon à titrer sont placés dans le premier d'une série de douze tubes contenant chacun 2 ml. de bouillon de Thioglycollate ensemencé et l'ensemble est mélangé. 2 ml. du premier tube sont transférés au deuxième, etc..., jusqu'au douzième. Après incubation toute la nuit à 30° C., la plus haute dilution de l'échantillon provoquant l'inhibition d'accroissement de l'organisme soumis à l'expérience, multipliée par le point final du standard, donne la concentration en TERRAMYCINE.

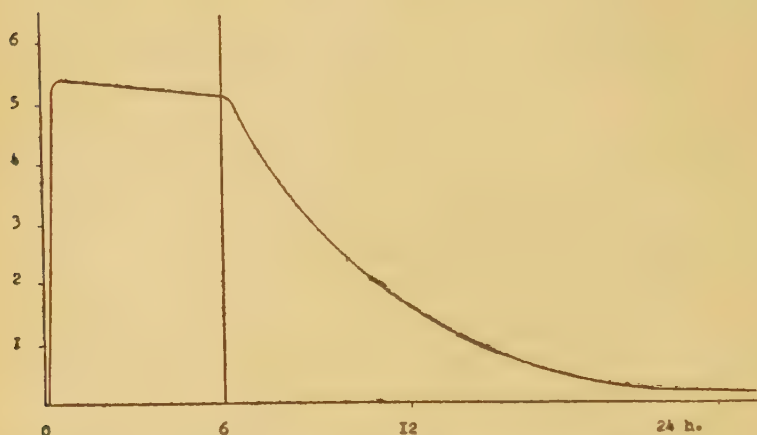
ABSORPTION

Prise par voie orale, la TERRAMYCINE est très rapidement absorbée et son taux sérique sanguin s'élève très vite pour se maintenir ensuite à peu près constant durant plusieurs heures. Au bout de cinq à six heures seulement la descente s'amorce d'une façon sensible et la terramycinémie baisse très vite, beaucoup moins vite cependant que le taux des antibiotiques fungiques connus jusqu'ici, puisque l'on peut mettre encore biologiquement en évidence la présence de TERRAMYCINE dans le sang de vingt-quatre à vingt-six heures après la dernière prise.

On peut donc schématiser les variations du taux sérique sanguin de la TERRAMYCINE de la façon suivante :

Une brusque montée en flèche, après un léger temps de latence, puis un plateau à peu près constant, et enfin une descente d'abord rapide, puis plus lente.

L'aspect général est donné dans la figure ci-contre.



Variation du taux sérique sanguin après absorption d'une dose orale unique de Terramycine. Le taux est exprimé en microgrammes par millilitre.

Le taux maximum atteint est, chose curieuse, assez indépendant des doses ingérées et de leur répétition, comme le montre le tableau suivant tiré des travaux américains :

Nombre de cas	g.	Absorption	Taux maximum atteint en mcg./ml.
2	1	unique	4
1	1	unique	1
1	1	unique	2
3	3	unique	2
1	1	multiple	16
6	1	multiple	8
3	1	multiple	4

Il semble qu'une fois ce taux maximum atteint l'organisme se comporte comme s'il était saturé et que l'absorption ne se fasse plus, l'excédent d'antibiotique demeurant dans les fèces où il est du reste excrété en abondance comme nous le verrons dans la suite.

Nous verrons de même que l'amorce de la chute du taux sérique correspond à l'augmentation brusque du taux d'excrétion urinaire.

Tout semble donc se passer comme s'il existait un équilibre d'action de masse au niveau de l'épithélium digestif, équilibre variable avec chaque individu selon ses propres constantes sériques, équilibre comparable à celui qui régit les échanges respiratoires.

Des considérations précédentes résultent d'importantes conclusions pour la posologie :

- a) Inutilité des doses trop élevées, les doses donnant le meilleur rendement étant comprises entre 0,50 et 1,25 gr. toutes les six heures.
- b) Inutilité de multiplier les doses plus de quatre fois par vingt-quatre heures, soit une prise toutes les six heures.

DIFFUSION

Les études américaines sur la diffusion de la TERRAMYCINE dans l'organisme tendent à montrer que celle-ci est très diffusible et passe aisément dans toutes les humeurs, exception faite toutefois du liquide céphalo-rachidien.

Voici du reste les tableaux américains concernant les principaux milieux organiques.

1° DIFFUSION DE LA TERRAMYCINE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO - RACHIDIEN

Sérum en mcg./ml.	TERRAMYCINE en mcg./ml. dans le L.C.R.
8	1 mcg./ml.
8	Aucune activité
8	Aucune activité
4	Traces
4	Aucune activité
4	Traces

Sur six cas, on voit qu'un seul malade avait plus d'une trace d'activité de TERRAMYCINE dans le liquide céphalo-rachidien.

Donc il semble qu'à l'encontre de l'auréomycine la TERRAMYCINE ne traverse pas facilement la barrière cérébro-méningée.

2° DIFFUSION DE LA TERRAMYCINE A TRAVERS LE PLACENTA
APRÈS DEUX DOSES ORALES DE 1 GR. AVANT L'ACCOUCHEMENT

Taux sérique maternel en mcg./ml.	Taux fœtal en mcg./ml.
4	4
4	4
4	2
4	2

L'étude des spécimens de sang prélevés simultanément à la mère et au cordon au moment de la délivrance montre que la TERRAMYCINE semble traverser facilement le placenta et peut être obtenue dans la circulation fœtale.

3° DIFFUSION DE LA TERRAMYCINE DANS LE LIQUIDE PLEURAL

Sérum en mcg./ml.	TERRAMYCINE en mcg./ml. dans le liquide pleural
8	1,0
2	1,0
4	0,5

Il a été constaté que des quantités bactériostatiques étaient présentes dans les trois liquides pleuraux dans les trois cas. Ces constatations suggèrent que la TERRAMYCINE se révélera efficace dans le traitement d'infections de la cavité pleurale.

EXCRETION

1° EXCRÉTION DE LA TERRAMYCINE PAR LA BILE

Sérum en mcg./ml.	TERRAMYCINE en mcg./ml.
8	4
4	8
2	8

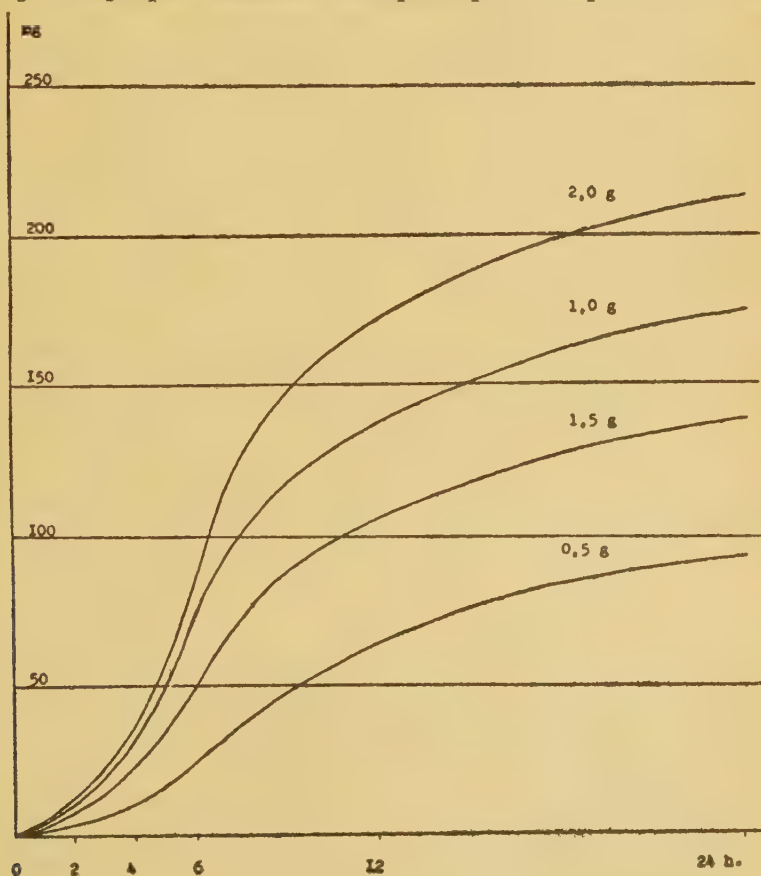
On constate que la TERRAMYCINE peut être excrétée facilement par la bile. En outre, il semblerait que la substance soit concentrée dans le foie.

Il est vraisemblable, la TERRAMYCINE ne subissant aucune destruction, qu'il se forme un cycle bilio-entéro-biliaire. En effet l'antibiotique retournant à l'intestin par la bile peut être réabsorbé partiellement pour repasser dans la bile. Ce cycle expliquerait en partie la plus grande lenteur de l'élimination totale de la TERRAMYCINE hors de l'organisme.

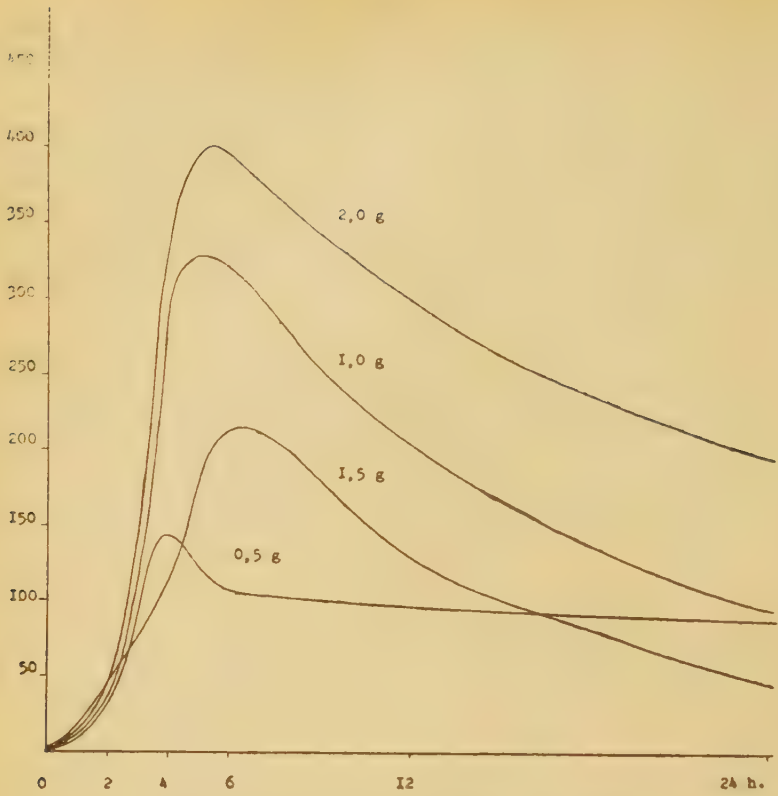
L'intérêt de cette voie d'excrétion est évident, la TERRAMYCINE étant présente dans la bile sous forme active.

2° EXCRÉTION DE LA TERRAMYCINE DANS LES URINES

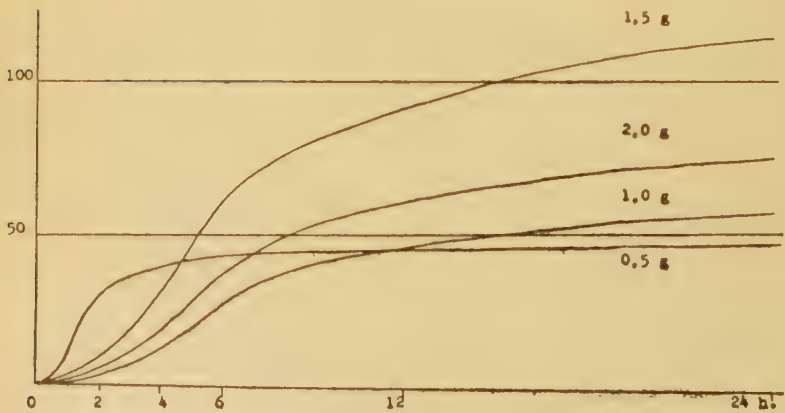
Dans les urines, la TERRAMYCINE atteint un taux assez élevé, ce qui explique l'action thérapeutique du produit dans les



Total des excrétions urinaires
à la suite de doses uniques de Terramycine.

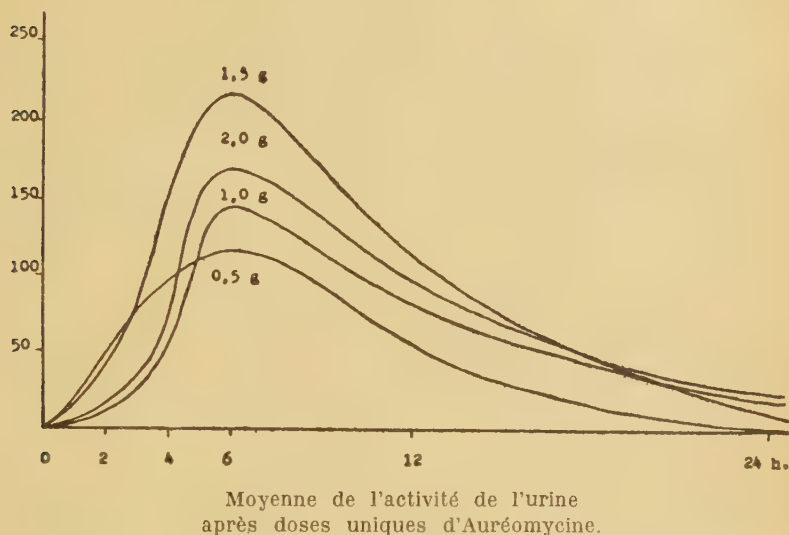


Variations de l'activité moyenne de l'urine
après doses orales uniques de Terramycine.



Total des excréments urinaires
à la suite de doses uniques d'Auréomycine.

affections du tractus urinaire. Cependant l'étude du taux urinaire de la TERRAMYCINE, montre que celui-ci ne s'élève pas parallèlement au taux sanguin, mais au contraire beaucoup plus tard quand s'amorce la chute sérique (voir les courbes du



taux urinaire et de l'excrétion urinaire totale de la TERRAMYCINE et les courbes comparatives de l'excrétion urinaire de l'Auréomycine).

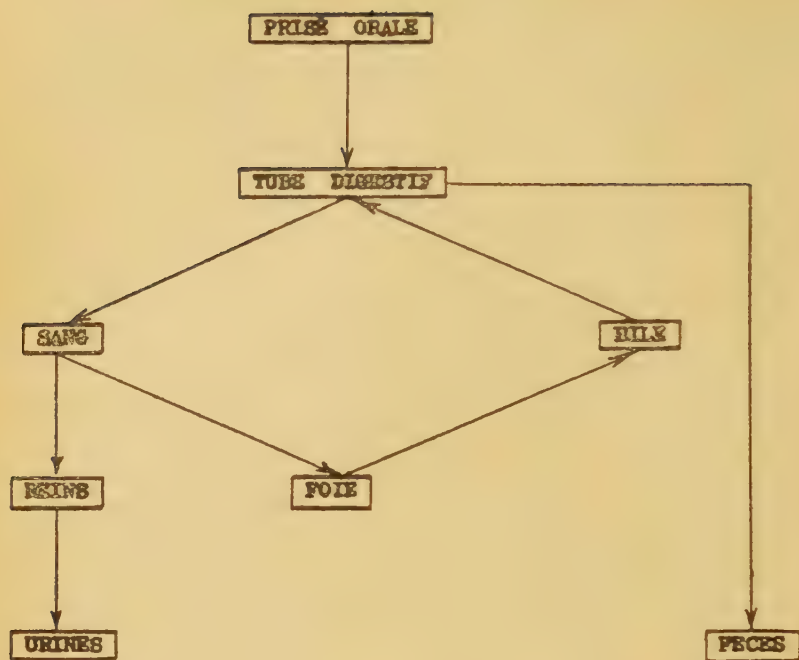
Il semble du reste, nous l'avons vu, que cette chute du taux sérique soit due justement au brusque passage de la TERRAMYCINE dans les urines, puisqu'elle n'est pas détruite dans le sérum et s'élimine en nature.

3° EXCRÉTION DE LA TERRAMYCINE DANS LES FÈCES

Au niveau des fèces, voie d'excrétion principale, il faut considérer deux origines à la TERRAMYCINE : le produit non absorbé et le produit réellement excrété dans les sécrétions digestives, particulièrement la bile.

Là encore, la TERRAMYCINE ne subissant pratiquement aucune altération gardera tout son pouvoir bactériostatique, stérilisant ainsi les selles d'une façon à peu près parfaite.

En résumé le cycle de la TERRAMYCINE dans l'organisme peut être schématisé de la façon suivante :



Cycle théorique de la Terramycine dans l'organisme.

TOXICITE

La toxicité de la TERRAMYCINE aux doses thérapeutiques est absolument nulle. Il n'existera donc aucune contre-indication. Tout au plus peut-on noter un certain degré d'intolérance digestive marqué par des brûlures gastriques, des nausées, parfois des vomissements et des vertiges. Ces incidents, toujours dénués de gravité, n'entraîneront que très exceptionnellement la suspension du traitement.

Du reste il est assez aisé de faire disparaître ces troubles, ou du moins de les améliorer, en faisant absorber la TERRAMYCINE avec du lait. On pourrait tenter aussi peut-être la Vitamine C ou le 3277 R.P. qui auraient donné certains succès dans les intolérances à l'auréomycine,

Quoiqu'il en soit, ces incidents sont bien peu de chose en regard de la gravité des affections que l'on pourra avoir à traiter. Ils ne seront donc jamais une contre-indication formelle à la poursuite du traitement.

Outre les intolérances citées, il est bon de savoir que l'on peut noter parfois dans les premières heures ou les premiers jours du traitement un certain degré d'hyperthermie ou une augmentation de la fièvre déjà existante. Puis à la suite de la défervescence, et beaucoup plus fréquemment que la poussée fébrile initiale, on pourra constater une tendance parfois très nette à l'hypothermie. Une courbe thermique assez caractéristique pouvant être la suivante par exemple :

COURBE DE TEMPÉRATURE TYPE
AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LA TERRAMYCINE

POSOLOGIE ET VOIES D'ADMINISTRATION

La voie d'administration la plus couramment utilisée pour la TERRAMYCINE est la voie buccale. On utilise aussi la voie rectale qui semble donner de bons résultats, particulièrement lorsque la voie orale est mal supportée. La voie parentérale n'a pas jusqu'ici, à notre connaissance, été tentée en thérapeutique humaine (1).

La posologie de la TERRAMYCINE est très simple. On a vu précédemment qu'il n'était pas utile de répéter les doses plus d'une fois toutes les six heures. De même les doses quotidiennes n'ont pas intérêt à être augmentées beaucoup. Les doses les plus couramment utilisées varient de 2 à 4 gr. par jour, réparties en quatre prises de 0,50 à 1 gr. dans les vingt-quatre heures (2).

PRESENTATION

Actuellement, toute la TERRAMYCINE utilisée en France est d'importation américaine. Elle est présentée en capsules gélatinée de 0,25 gr., semblables aux capsules américaines de chloromycétine et d'auréomycine (3).

(1) La voie intra-veineuse a été essayée ces derniers mois avec, semble-t-il, une bonne tolérance. Il existe des ampoules de TERRAMYCINE de 10 cc. dosées à 250 mg. et de 20 cc. dosées à 500 mg.

(2) En pédiatrie, les doses utilisées varient de 100 à 150 mg. par kilo de poids corporel jusqu'à 20 kg. Au-dessus de 20 kg. on utilise les doses pour adultes.

(3) Il existe aussi des capsules dosées à 50 et à 100 mg.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications cliniques de la TERRAMYCINE sont très nombreuses et sensiblement superposables à celles de l'auréomycine dont elle se rapproche beaucoup. Toutes ces indications sont liées en fait à l'étude de la sensibilité des différents germes pathogènes à l'antibiotique. Il est impossible dans le cadre restreint de cette étude de faire figurer toutes les affections sur lesquelles la TERRAMYCINE est susceptible d'être utilisée avec succès. Aussi nous bornerons-nous à donner une liste des grandes indications et ferons-nous suivre celle-ci d'un tableau un peu plus complet sur la résistance comparée des différents germes aux principaux antibiotiques fungiques.

Contre-indications de la Terramycine

La TERRAMYCINE reste sans action dans le traitement de la rougeole, des oreillons, de la variole, de la malaria et de la trichonose. Il ne semble pas non plus qu'elle soit active contre la tuberculose.

Indications douteuses de la Terramycine

« Chez les malades atteints de fièvre typhoïde, il n'y a pas eu de preuves d'une réponse nette au produit. Chez les patients atteints d'autres types d'infections à *Salmonella*, des résultats plus satisfaisants peuvent être obtenus.

Il semble d'autre part que la plupart des souches de bacilles pyocyaniques (*Pseudomonas aeruginosa*) soient très résistantes à l'action de la TERRAMYCINE.

Le rôle de la TERRAMYCINE sur le *Proteus vulgaris* reste à déterminer. »

Principales indications de la Terramycine

— *Pneumonies* : Grande efficacité dans presque toutes les formes, bactériennes ou à virus. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre les résultats de laboratoire indiquant le germe en cause pour commencer le traitement.

— *Méningites* : Les premiers résultats obtenus ont été très encourageants. Cependant dans la plupart des cas la TERRAMYCINE n'a pas été utilisée seule, mais en association avec d'autres antibiotiques. Il est à noter que les vomissements fréquents dans ces affections gênent souvent considérablement les prises orales de TERRAMYCINE.

— *Infections respiratoires supérieures* : Bronchites aiguës, pharyngites, trachéo-bronchites, bronchectasies chroniques, coqueluche au début, sinusites, otites moyennes, etc...

— *Toutes les infections à cocci Gram positif.*

— *Granulome inguinal et maladie de Nicolas Favre.*

— *Herpès zoster.*

— *Mononucléose infectieuse.*

— *Infections des voies urinaires* : Infections à *Aerobacter aerogènes*, à *Escherichia coli*, à *Streptococcus faecalis*, à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Staphylococcus aureus*, etc...

— *Infections à gonocoques* : Chez l'homme la TERRAMYCINE s'est révélée être remarquablement active dans les uréthrites aiguës et chroniques, les orchio-épididymites. Chez la femme, elle agit d'une façon aussi rapide dans les uréthrites, les vaginites, cervicites, métrites, annexites, etc... Toutefois, comme pour la pénicilline, il faut tenir compte ici d'un point très important : « Le traitement par la TERRAMYCINE pouvant masquer les premiers signes de la syphilis, on devra soumettre à des examens appropriés les exsudats de toute lésion primaire suspecte de syphilis avant de traiter la gonorrhée. On devra faire des examens sérologiques mensuels pendant un minimum de trois mois dans tous les cas dans lesquels on soupçonne une syphilis concomitante.

— *Infections à spirochètes* : Suivant Hendriks et ses collègues, la guérison clinique des lésions syphilitiques primaires et secondaires est rapidement assurée quand les doses quotidiennes de 60 mg. par kilogramme de poids corporel sont administrées pendant une durée de huit jours. Dans presque tous les cas, l'examen ultra-microscopique devient négatif dans les vingt-quatre à quarante-huit heures. Cependant, on ne dispose pas d'assez de recul pour pouvoir indiquer la valeur exacte de la TERRAMYCINE dans la syphilis.

— *Brucelloses* : Les expériences cliniques américaines et françaises indiquent que la TERRAMYCINE est très active dans le traitement des brucelloses humaines.

— *Rickettsioses* : Des essais cliniques très récents ont montré en Egypte que la TERRAMYCINE est remarquablement active dans le traitement du typhus exanthématique. Dans toutes les autres rickettsioses où elle a pu être expérimentée, la TERRAMYCINE s'est révélée très active.

— *Infections à Hémophilus* : Coqueluche et pneumonie atypique.

— *Infections à Pasteurella* : Les cas de tularémie semblent réagir favorablement à la TERRAMYCINE. Cet antibiotique n'a pas encore pu, à notre connaissance, être expérimenté dans des cas de peste.

— *Infections diverses* : Erythème bulleux polymorphe, amibiase intestinale. (Des résultats très intéressants ont été obtenus récemment en Egypte.)

TABLEAU

DE LA RÉSISTANCE COMPARÉE DES PRINCIPAUX GERMES PATHOGÈNES
AUX DIFFÉRENTS ANTIBIOTIQUES

GERMES	T	A	P	C	S
<i>Cocci Gram +</i>					
Diplococcus pneumoniae	+++	+++	++		
Streptococcus viridans	+++	+++	++		
— hemolyticus	+++	+++	++		
Staphylococcus aureus	+++	+++	++		
<i>Cocci Gram —</i>					
Micrococcus gonorrhoeae	+++	++	+++		
Diplococcus meningitidis	++	++	+++		
<i>Germes urinaires</i>					
Aerobacter aerogenes	+++	++		++	++
Escherichia coli	+++	++		++	++
Streptococcus faecalis	+++	++			
Pseudomonas aeruginosa	+++	+		++	++
Proteus vulgaris				+	
<i>Autres germes</i>					
Clostridium botulinum	+++		++		
Plectridium tetani	+++		++		
Clostridium sporogenes	++	+			
— perfringens	+++	+++	+++		
Salmonella typhosae	+				
— paratyphi	++	++		+++	++
Klebsiella pneumoniae	+++	++		+++	++
Brucella melitensis	+++	++		++	++
— abortus	+++	++		++	++
— bronchoseptica	+++	++		++	++
Shigella dysenteriae				++	
— paradysenteriae				++	
Bacillus subtilis			++		
Pasteurella pestis	++	++		++	++
— tularensis	++	++		++	++
Neisseria catarrhalis	++	++		++	++
Corynebacterium diphtheriae	++	+	++		
— hoffmanni	+	+	++		
Vibrio comma					++
Mycobacterium phlei					++

GERMES	T	A	P	C	S
<i>Cobacterium avium</i>					+
<i>Rickettsia prowazekii</i>	+	+		+	+
— <i>mooseri</i>	+	+		+	
— <i>orientalis</i>	+	+		+	
— <i>burneti</i>	+	+		+	
— <i>rickettsii</i>	+	+		+	
— <i>akari</i>	+	+		+	
— <i>psitaci</i>	+	+		+	
<i>Corynebacterium influenzae</i>	+	+			+
— <i>pertussis</i>	+	+			+
<i>Agawanella trachomatis</i>	?	+		+	
— <i>lymphogranu- lomatosa</i>	+	+		+	
<i>Neisseria pallidum</i>	+	+	+		
— <i>pertenue</i>	?	?	+		
<i>Campylobacter ictero-hemor.</i>	?	?	+		
<i>Clostridium recurrentis</i>	+	+	+		
— <i>duttoni</i>	+	+	+		
<i>Clostridium moniliformis</i>	+				
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	+				
<i>Amoeba dysenteriae</i>	+	+			

T = TERRAMYCINE.

A = Auréomycine.

P = Pénicilline.

C = Chloromycétine.

S = Streptomycine.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

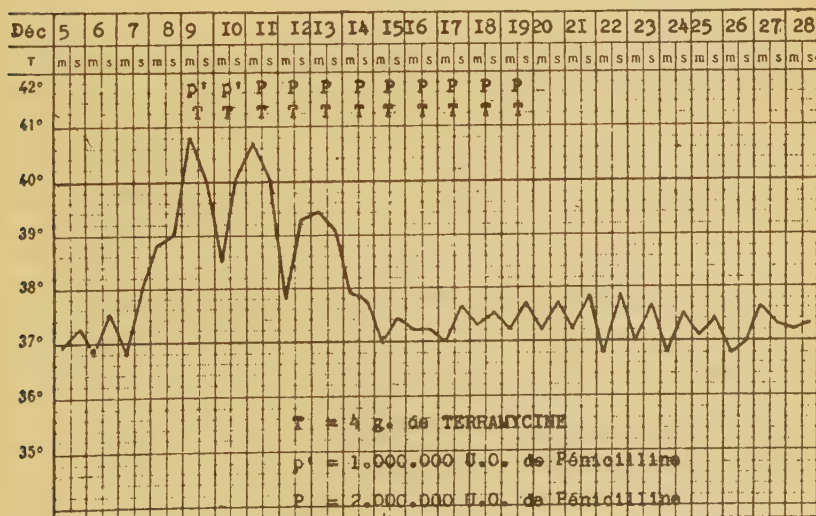
PRISES DANS LE SERVICE DU DOCTEUR RAVINA A L'HOPITAL BEAUJON

OBS. 1. — Cas : Louis F...

Congestion pulmonaire chez un homme de 77 ans traité dans le service pour ulcus récidivant.

Traitement instauré :

Pénicilline : 1.000.000 U.O. puis 2.000.000 U.O. par jour.



TERRAMYCINE : 4 g. par jour.

En dépit des antécédents digestifs du malade la TERRAMYCINE est très bien supportée. Enorme poussée thermique, sans doute imputable

à l'adjonction aux phénomènes pulmonaires d'une périgastrite autour de l'ulcus. Ce dernier causait en effet une douleur locale et des troubles digestifs.

Il s'agissait en effet d'un vieil ulcus récidivant, calleux, pour lequel une laparotomie exploratrice avait été pratiquée quelques années auparavant sans qu'on put rien tenter.

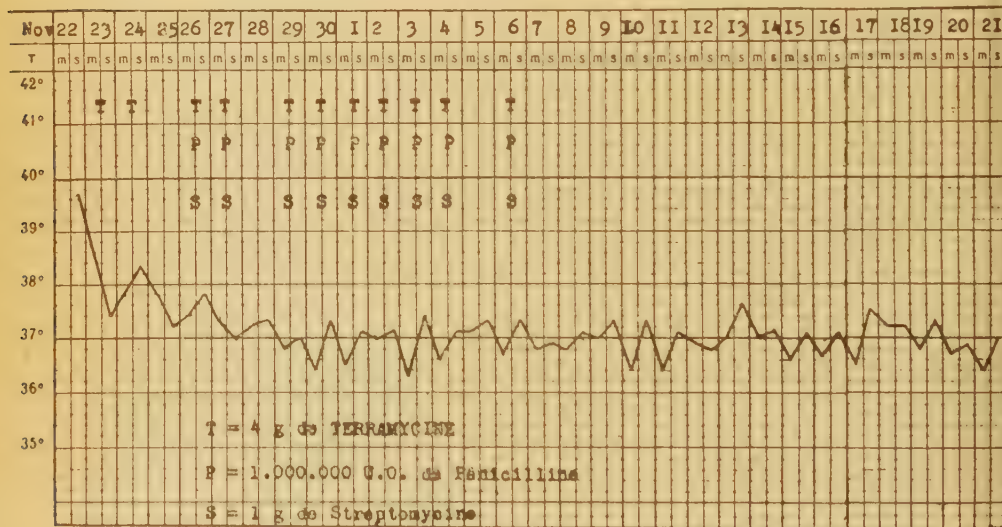
L'association Pénicilline-TERRAMYCINE a amené une apyrexie complète en une semaine.

Le malade a pu quitter le service quelques semaines plus tard, en aussi bonne santé que possible, pour être placé dans un asile de vieillards.

Obs. 2. — Cas : Saïd G...

Malade de 23 ans, entré dans le service le 22 novembre 1950, pour épisode pulmonaire aigu.

Le 18 au soir, il a été pris d'un point de côté brutal à droite et d'un grand frisson solennel, en même temps que s'élevait sa température.



A son entrée dans le service : Persistance du point de côté et de frissons, toux, expectoration mousseuse avec quelques filets rouillés. Diurèse conservée mais asthénie et anorexie importantes.

Examen : Langue saburrale, rouge et fendillée sur les bords. Matité à droite avec exagération des vibrations vocales et souffle tubaire à la partie moyenne du champ pulmonaire droit entouré de râles crépitants. Pouls à 130.

Examen radioscopique : Ombre très importante à droite, laissant libre la base.

Traitement instauré : TERRAMYCINE, 4 g. par jour.

Le 25 novembre on pratique un examen bactériologique qui révèle la présence de Pneumocoque et de Friedlander.

Devant l'importance de l'expectoration et l'image radioscopique, on redoute l'apparition d'un abcès du poumon et l'on associe à la TERRAMYCINE 1.000.000 U.O. de Pénicilline et 1 g. de Streptomycine par jour. La TERRAMYCINE ne provoque aucun trouble.

Le malade est alors atteint d'un énorme abcès du poumon à Friedlander avec atteinte toxique de l'état général, expectoration roussâtre et fétide de 200 cm³ par jour.

On constate une chute spectaculaire de la température. Amélioration rapide et disparition vite complète de tous les signes généraux et signes physiques, tandis que les signes locaux sont plus lents à régresser. Un certain degré d'affaiblissement respiratoire persiste.

A la radio, nettoyage complet des lésions. Les tomos ne montrent aucune excavation, ce qui paraît extraordinaire chez un malade dont la totalité des lobes supérieurs et moyens droits étaient atteints, avec dans la partie centrale une cavité avec niveau liquide.

Le malade sort guéri.

Obs. 3. — Cas : Albéric V...

Pneumonie aiguë à bacille de Friedlander chez un homme de 41 ans, suivie le 11 décembre d'une vomique ayant amené la découverte d'un abcès du poumon.

Traité par :

Pénicilline i. m. : 2.000.000 U.O. par jour, puis 200.000 U.O. en aérosols par jour.

Streptomycine : 1 g. par jour.

TERRAMYCINE : 4 g. par jour.

La TERRAMYCINE provoque quelques brûlures d'estomac.

Nous nous trouvons en présence d'une pneumopathie aiguë à Friedlander ; expectoration roussâtre abondante. A la radio on a constaté une opacité et niveaux liquides.

Après le traitement il y a guérison totale confirmée par tomos.

D'ordinaire des lésions pulmonaires aussi étendues au cours d'infections à pneumobacilles sont grevées d'une multitude de complications au premier rang desquelles se trouve cette « chronicité » qui conduit à intervenir chirurgicalement.

Ces deux cas de guérison clinique et radiologique totale sont assez exceptionnels.

Fièvre oscillante autour de 38° pendant vingt jours, avec expectoration matinale purulente du 4 novembre 1950 au 23 novembre, ne cédant pas à 11.000.000 d'unités de Pénicilline en onze jours, ni à 2 g. d'Auréomycine pendant trois jours.

Le 7 novembre :

Hématies : 3.490.000. - Hb : 60 %. - Val. gl. : 0,85.

Leucocytes : 5.200.

Monocytes : 5 %.

Lymphocytes	{ grands 2 petits 20 }	{ 22 %
-------------	---------------------------	--------

Polynucléaires	{ neutro 47 éosino 25 baso 1 }	{ 73 %
----------------	--------------------------------------	--------

Le 23 novembre : Souffle inspiratoire et râles sibilants à droite. On institue la TERRAMYCINE, 4 g. par jour, combinée au drainage de posture : on obtient l'apyrexie en quatre jours. Le traitement est arrêté au bout de quinze jours. La température est définitivement régularisée pendant deux mois. L'état général est excellent. L'expectoration diminue.

Signalons que lors d'un nouvel épisode fébrile, en date du 17 janvier 1951, la TERRAMYCINE aux mêmes doses a été prescrite. Elle a dû être interrompue au bout de trois jours devant l'apparition d'un prurit, d'une éruption scarlatiniforme de la face antérieure du thorax et des membres supérieurs, avec œdème du visage et larmolement. Rétrocession de tous ces accidents par l'hyposulfite de soude et le phénergan.

L'intérêt de cette observation est dans l'association du drainage de posture et de la TERRAMYCINE, et dans l'intolérance à un second traitement par la TERRAMYCINE qui a cependant amené à nouveau la guérison.

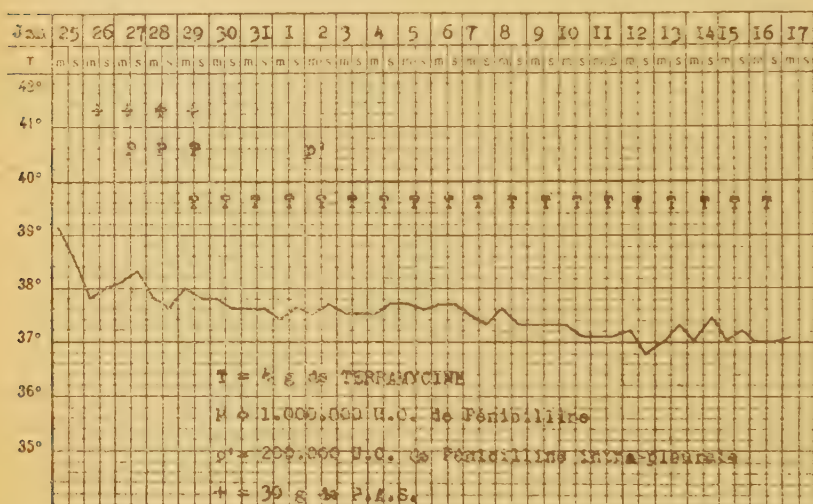
OBS. 5. — Cas : Paul W...

M. Paul W..., âgé de 39 ans, de bonne santé habituelle, est pris le 17 janvier 1951, alors que plusieurs de ses enfants sont grippés et alités, d'une douleur thoracique extrêmement brutale de la base droite avec élévation thermique à 39°5. Le lendemain matin la douleur s'est fortement atténuée et la température est revenue à la normale. M. W... croit pouvoir se rendre à son travail, mais dans le courant de la matinée la douleur reprend avec acuité, en même temps qu'il est pris de frissons répétés. Il doit être ramené à son domicile où son médecin traitant immédiatement appelé constate l'existence de signes pleuro-pulmonaires évidents de la base droite, en particulier une matité très nette de la base surmontée d'un foyer de râles sous-crépitaux. Une ponction pleurale aussitôt pratiquée ramène quelques centimètres cube

de liquide séro-fibrineux. Le lendemain la fièvre persiste, la matité s'étend, le malade expectore quelques crachats muco-purulents.

Ce début paraît bien être celui d'une grippe compliquée de phénomènes pulmonaires. Mais des examens de laboratoire pratiqués en ville auraient montré une lymphocytose pleurale presque exclusive et la présence de quelques bacilles tuberculeux après homogénéisation à l'examen des crachats. Le diagnostic de tuberculose serait confirmé par les antécédents.

Le 24 janvier le malade est vu en consultation par le Docteur Ravina qui le fait transporter dans son service, en vue d'un traitement par les antibiotiques. Le fait que le malade aurait présenté une coxalgie dans l'enfance vient à l'appui du diagnostic. Le malade demeure sans traitement pendant vingt-quatre heures aux fins d'examens. Malgré l'absen-



ce de thérapeutique la température tombe à 38°. A partir du lendemain il reçoit quotidiennement pendant quatre jours 30 g. de P.A.S. La température demeure à 38°. La matité augmente d'étendue et remonte au-dessus de la pointe de l'omoplate ; elle s'accompagne de souffle pleurétique et d'égophonie.

Mais dès le deuxième jour, les examens de laboratoire infirment complètement ceux qui ont été pratiqués antérieurement en ville. Une ponction pratiquée le 26 et examinée le 27 montre un liquide légèrement louche avec culot de centrifugation important contenant, outre de rares hématies :

- 80 % de polynucléaires assez altérés.
- 17 % de cellules endothéliales.
- 3 % de polynucléaires.

Albumine : 34 g. sur liquide centrifugé.

Une culture sur gélose montre la présence de quelques diplocoques.

Les crachats émis sont peu purulents. Leur examen direct ne révèle pas la présence de bacilles tuberculeux. Il en est de même après homogénéisation. Des examens répétés pratiqués les jours suivants, jusqu'au 3 février, donneront les mêmes résultats.

Devant ces constatations le traitement est rapidement modifié. Dès le 27 janvier on injecte quotidiennement 1.000.000 U.O. de Pénicilline par voie intra-musculaire en deux injections de 500.000 U.O. à douze heures d'intervalle.

Dès le 29 janvier, le malade reçoit 4 g. de TERRAMYCINE par jour. Au bout de quarante-huit heures la température descend à 37°6 et baisse progressivement en lysis pour atteindre 36°8 le 12 février.

Le 2 février on a injecté 200.000 U.O. de Pénicilline par voie intrapleurale.

Le 9 février on pratique une autre injection et un lavage de plèvre.

A partir du 31 janvier 1951 l'épanchement a considérablement diminué : la hauteur de la matité diminue, la radioscopie montre une diminution. A cette date, le liquide est séro-fibrineux, le culot de centrifugation assez important montre, avec quelques hématies :

95 % de polynucléaires.

4 % de cellules endothéliales.

1 % de lymphocytes.

Pas de germes constatés. Culture négative.

Albumine : 33 g. sur liquide centrifugé.

Une numération globulaire pratiquée le 6 février, donne les résultats suivants :

Hématies : 4.200.000. - Hb : 80 %.

Valeur globulaire : 0,95.

Leucocytes : 15.000.

Poly	{	neutro 72 %	{	74 %
		éosino 2 %		

Myélocytes : 1 %.

Lympho	{	petits 12 %	{	18 %
		grands 6 %		

Monocytes : 7 %.

A partir du 12 février la température reste normale, mais la TERRAMYCINE est continuée quelques jours par prudence.

Radiologie. — Le 26 janvier 1951 : La radio montre une opacité importante de la base droite avec effacement du sinus costo-diaphragma-

tique surmontée de quelques images floues diffuses broncho-pneumiques.

Le 10 février : L'opacité a nettement diminué de trois travers de doigt. Les images pulmonaires ont complètement disparu. On voit nettement une ascension diaphragmatique et une angulation.

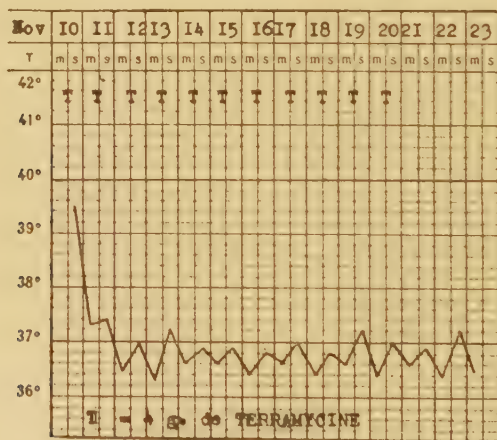
Le 15 février : On ne voit plus qu'une légère opacité du sinus costo-diaphragmatique droit. Il existe une petite tache hydro-aérique axillaire avec niveau liquidien qui disparaît rapidement par la suite.

Le 7 mars : Il ne persiste plus qu'une légère diminution de la transparence de la base droite. Le diaphragme se dessine nettement.

Obs. 6. — Cas : Seny S...

Complications prostatiques et épidydimaires chez un Guinéen de 28 ans atteint d'urétrite gonococcique chronique depuis trois ans, avec écoulement n'ayant jamais cessé. En septembre 1950, le malade a reçu 1.500.000 U.O. de Pénicilline qui ont fait disparaître un accès fébrile, mais n'ont pas tari l'écoulement.

Le 10 novembre, le malade est hospitalisé pour orchite avec hydrocèle et douleurs irradiant vers les lombes gênant la marche, et température à 39°-39°5 depuis quatre jours.



Mis le jour même à la TERRAMYCINE, à la dose de 4 g., ce malade voit sa température revenir dès le lendemain à la normale pour ne plus remonter. La médication est continuée à cette dose pendant huit jours. Les douleurs ont presque complètement disparu. L'écoulement disparaît. Les lésions orchitiques et vaginales régressent rapidement et de façon complète. Elles ont disparu au bout d'une semaine.

Le 14 novembre, réapparaît un léger écoulement séreux. Un frotis montre quelques cellules épithéliales, de nombreux polynucléaires peu altérés, quelques bacillus cutis communis, mais pas de diplocoques de Neisser. Tout rentre d'ailleurs rapidement dans l'ordre, et le malade sort complètement guéri le 23 novembre.

Il s'agit donc d'un succès tout à fait remarquable, huit jours de traitement ayant suffi à guérir un malade atteint de lésions étendues durant depuis trois ans.

OBS. 7. — Cas : Jeanne G...

La malade, âgée de 21 ans, déjà hospitalisée en août 1950 pour pyélonéphrite facilement guérie par le Rufol, entre dans le service le 17 novembre 1950 pour brûlures à la miction et pertes jaunâtres depuis huit jours. L'examen gynécologique révèle une uréthrite avec vaginite et cervicite. La température est normale.

Prélèvement vaginal : Pas de trichomonas. Nombreuses cellules pavimenteuses. Nombreux polynucléaires très altérés. Flore microbienne composée surtout de petits bacilles Gram négatif. Rares cocci Gram positif et assez rares amas de diplocoques Gram négatif intra et extracellulaires type Neisser.

Il s'agit en somme d'une gonococcie aiguë.

Le 18 novembre, la malade est mise à la TERRAMYCINE, à la dose de 4 g. par jour, répartis en quatre prises (soit 1 g. toutes les six heures). Deux jours après le début de ce traitement on constate la disparition des brûlures à la miction ainsi que des pertes. Le traitement est maintenu cependant pendant dix jours pour prévenir les récidives. On note un certain degré d'intolérance caractérisé par des brûlures gastriques, mais il faut cependant faire ici la part possible d'une grossesse de deux mois (Test du crapaud +++).

Un prélèvement vaginal effectué le 23 novembre montre de nombreuses cellules pavimenteuses, quelques polynucléaires peu altérés et une flore microbienne abondante composée uniquement de bâtonnets Gram positif et Gram négatif (Bacilles de Doderlein) et de quelques spores. On ne trouve aucun gonocoque.

Le traitement est interrompu le 25 novembre. L'examen gynécologique est normal et la malade sort guérie, le 28 novembre.

Revue depuis, elle ne présente plus aucun trouble.

Conclusion de cette observation : Gonococcie aiguë génito-urinaire jugulée en deux jours par la TERRAMYCINE seule. Le léger degré d'intolérance digestive constaté perd beaucoup de sa valeur du fait de la grossesse de la malade.

OBS. 8. — Cas : Marie-Louise A...

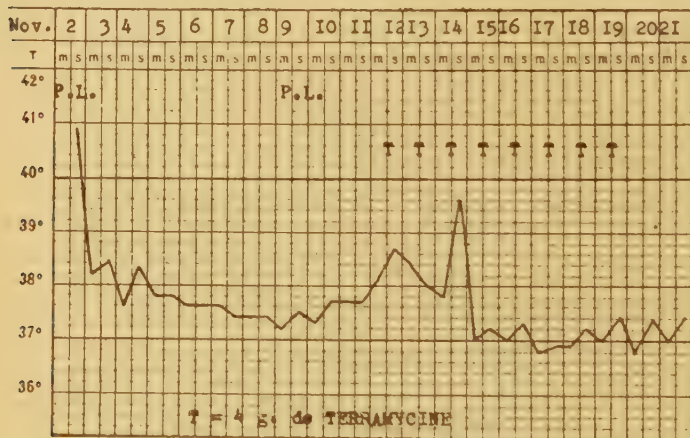
La malade, âgée de 18 ans, entre dans le service le 2 novembre 1950 pour syndrome méningé aigu.

Le 1^{er} novembre, à son réveil, la malade éprouve un malaise subit, puis est prise de grands frissons, d'une céphalée intense et de vomissements répétés, tandis que sa température s'élève rapidement à 41°. Le soir elle est hospitalisée. Les symptômes de la matinée persistent. De plus elle se plaint de douleurs généralisées, en particulier d'arthralgies vives.

L'examen pratiqué le 2 au matin montre la présence d'un purpura généralisé atteignant la face, les membres, l'abdomen. Certains des éléments purpuriques sont phlycténulaires, particulièrement au niveau du pied droit. L'examen est rendu difficile par une hyperesthésie extrême. On peut cependant mettre en évidence des signes méningés manifestes : raideur de la nuque, signe de Kernig. La palpation et la percussion révèlent une splénomégalie modérée. On pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide très trouble où l'examen cyto-bactériologique montre :

Leucocytes : 850 par mm³.

Hématies : 540 par mm³.



Culot de centrifugation : Polynucléaires très peu altérés. Nombreuses hématies. Il a été trouvé un petit amas intra-leucocytaire d'éléments altérés Gram négatif, vraisemblablement méningococciques.

Culture sur gélose ascite : négative.

Culture sur lœnstein : négative.

Albumine : 0,55 g. sur liquide centrifugé.

Urée sanguine : 1,10 g. par litre.

On institue immédiatement un traitement par les antibiotiques, comprenant :

20.000 U.O. de Pénicilline intra-rachideenne.

4.000.000 U.O. de Pénicilline intra-musculaire.

2 g. de Streptomycine.

Solufontamide : doses régressives avec attaque à 12 g.

Dès la mise en œuvre de ce traitement la température tombe en douze heures à 38°2, et le purpura cesse d'augmenter. Le traitement est poursuivi pendant huit jours (jusqu'au 10 novembre). La raideur de la nuque est toujours aussi importante. L'abdomen est douloureux à la palpation. La tension artérielle est à 8-5. Le pouls est lent mais bien frappé. Les réflexes sont très vifs. Il existe une phlyctène aéro-sanglante sur le tympan et à la partie supérieure du conduit auditif externe. A droite, congestion du tympan et du conduit auditif.

Formule sanguine :

G.R. : 3.700.000.

Hb : 78 %.

Leucocytes : 30.000.

Polynucléaires : 80 %.

Liquide céphalo-rachidien (le 3 novembre) :

1.700 leucocytes.

100 hématies par mm³.

Albumine : 0,40 g. sur liquide centrifugé.

Hémoculture : positive au méningocoque B.

Le 4 novembre : Atténuation du purpura. Ecoulement d'un liquide séro-sanglant par l'oreille gauche. Il s'agit vraisemblablement d'une localisation du purpura sur l'oreille et non du point de départ de la septicémie ; à l'examen pas de méningocoque.

Le 10 novembre on pense que la persistance de la température est due à une fièvre de pénicilline. On arrête le traitement. Mais la température croît progressivement pour atteindre 38°7, le 12 novembre. L'état général redevient mauvais et la malade se plaint de céphalées.

Le 12 novembre, la malade est mise à la TERRAMYCINE, à la dose quotidienne de 4 g. A la suite de ce traitement la température, après un clocher à 39°6, revient à la normale d'une façon définitive dès le lendemain. La malade est gardée en observation pendant quelques jours encore, la TERRAMYCINE ayant été interrompue le 19 novembre. Elle sort guérie, le 21 novembre.

Elle a été revue depuis, en décembre puis en janvier 1951, en parfaite santé.

Dose totale de TERRAMYCINE : 4 g. $\times$ 8 = 32 g.

Conclusion de cette observation : Une rechute de méningococcie a été jugulée par la TERRAMYCINE. Cet antibiotique n'a pas été donné dès le début, la malade ayant des nausées et des vomissements empêchant tout traitement par voie orale.

Obs. 9. — Cas : Gertrude D...

Jeune femme de 25 ans, ayant présenté une élévation thermique à 40°, quarante-huit heures après une fausse-couche provoquée, le 28 septembre 1950.

Le 1^{er} octobre 1950 on procède à un curetage d'urgence qui entraîne la disparition immédiate des signes généraux.

Le 4 octobre, reprise fébrile brutale à 40°. La malade est mise alors aux antibiotiques aux doses quotidiennes suivantes :

Pénicilline : 2.000.000 U.O.,

Streptomycine : 1,50 g.,

pendant trois semaines. La température restant oscillante, l'admission en chirurgie est décidée le 28 octobre et la malade est mise à l'Auréomycine à raison de 2 g. par jour pendant huit jours. Très vite la température redevient normale et la malade sort le 4 novembre complètement apyrétique après une surveillance de quatre jours sans antibiotiques.

Le 9 novembre elle est à nouveau admise dans le service pour nouvelle élévation thermique à 40°, avec douleurs épigastriques, vomissements et dyspnée.

A l'examen : pâleur, herpès labial. L'auscultation montre à droite une respiration plus rude avec, à la base, une submatité et une diminution du murmure vésiculaire. L'examen abdominal et gynécologique est négatif. On ne note aucun signe méningé.

L'hémoculture pratiquée à l'entrée est restée négative.

Le 10 novembre, la malade est mise à la TERRAMYCINE, à la dose de 4 g. par jour. Après une ou deux grandes oscillations, la température revient le 12 novembre aux environs de 37° et y reste.

La formule sanguine est la suivante :

Hématies : 3.270.000. - Hb : 60 %. - Val. gl. : 0,93.

Leucocytes : 10.800.

Polynucléaires	$\left\{ \begin{array}{ll} \text{neutro} & 76 \% \\ \text{éosino} & 0 \% \\ \text{baso} & 0 \% \end{array} \right\}$	Monocytes : 8 %.
----------------	--	------------------

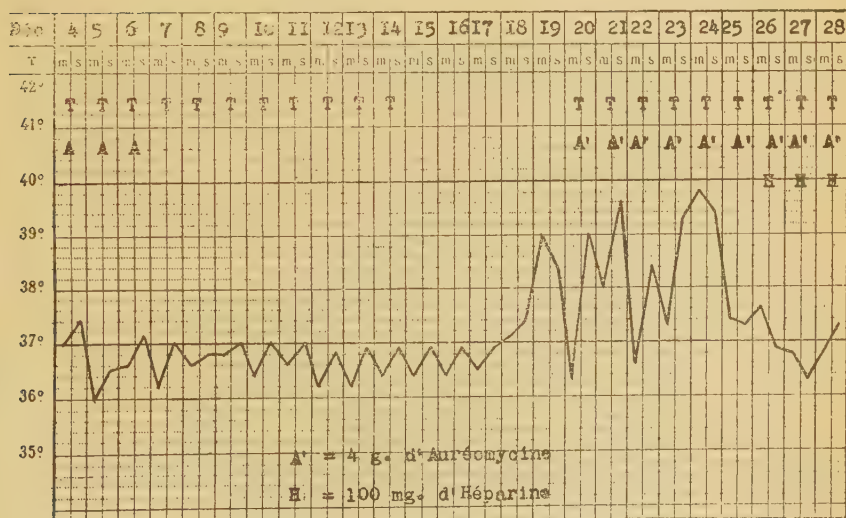
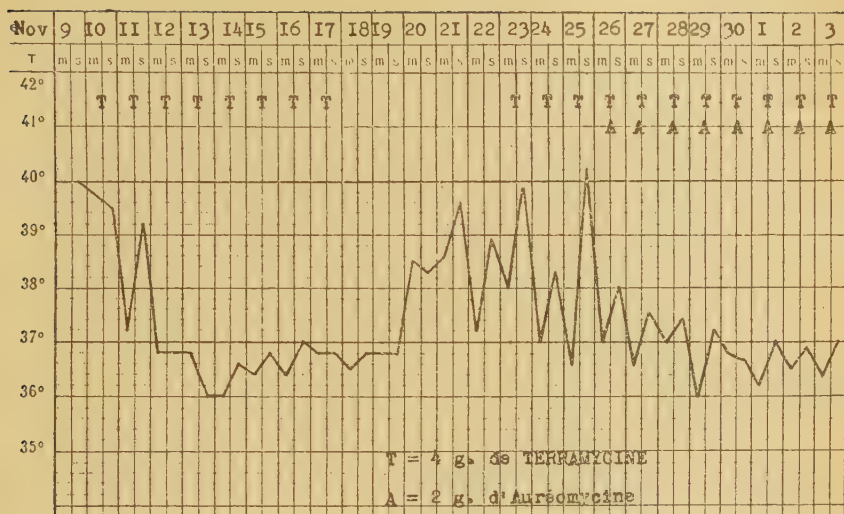
Plasmocytes : 1 %.

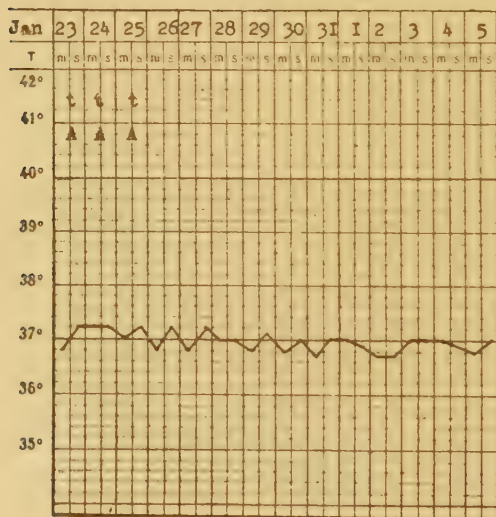
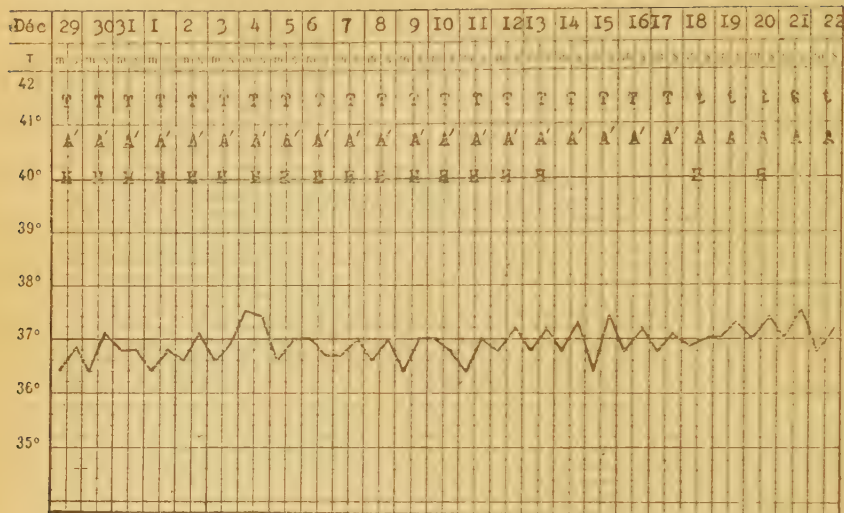
Lymphocytes	$\left\{ \begin{array}{ll} \text{petits} & 4 \% \\ \text{grands} & 11 \% \end{array} \right\}$
-------------	--

Une nouvelle hémoculture, faite le 10 novembre, révèle au bout de huit jours la présence de Staphylocoque citrin.

Le traitement par la TERRAMYCINE est poursuivi jusqu'au 17, malgré une tendance à l'hypothermie, afin de prévenir toute rechute. Puis, après l'arrêt du traitement, la malade est gardée en surveillance avant sa sortie.

Le 20 novembre, la température remonte à 38°5. Comme elle semble en rapport avec un important coryza on continue à s'abstenir de tout traitement.





Le 21, la température continue à s'élever pour prendre du 22 au 23 une allure oscillante, tandis qu'apparaît au niveau de l'épaule droite une douleur très violente imposant une impotence fonctionnelle absolue. Une hémoculture pratiquée le 23 révèle alors la présence de *Staphylococcus doré*. On réinstalle le traitement à la TERRAMYCINE à raison de 4 g. par jour, en y associant à partir du 26 novembre 2 g. par jour d'Auréomycine.

L'amélioration est très rapide et l'arthrite scapulaire se résout spontanément.

Le 28 novembre on étudie la résistance du germe en cause aux différents antibiotiques par la méthode de Heatley. On obtient ainsi avec le *Staphylococcus aureus* isolé d'une hémoculture :

Antibiotique		Diamètre de lyse	Résistance
Pénicilline	100 U.O./cc.	néant	+++
Streptomycine	10 mg./cc.	10 mm.	++
Auréomycine	2,5 mg./cc.	25 mm.	néant
TERRAMYCINE	2,5 mg./cc.	25 mm.	néant

Du 23 novembre au 14 décembre, la malade reçoit la dose quotidienne de 4 g. de TERRAMYCINE. Elle reçoit de plus, du 26 novembre au 6 décembre 2 g. par jour d'Auréomycine.

Le 15 décembre la malade est en excellent état et l'on suspend le traitement.

Le 18 décembre, nouvelle reprise thermique à 39°, avec réapparition de la douleur au niveau de l'épaule droite. A l'examen gynécologique : point douloureux localisé au niveau du cul-de-sac antéro-latéral gauche ; utérus rétroversé.

Le 19 décembre : Température oscillante, violent point de côté à la base gauche irradiant vers l'épaule ; matité de la base gauche. On pratique une ponction pleurale exploratrice qui ne ramène pas de liquide. A la radio : petit comblement du sinus costo-diaphragmatique. On reprend la thérapeutique à la TERRAMYCINE et à l'Auréomycine aux mêmes doses que précédemment (mais 4 g. d'Auréo).

Le 21 décembre, la température est très largement oscillante, mais le point de côté s'atténue, restant seulement sensible dans les inspirations profondes et la toux. On pratique un choc avec 1/10^e de mm³ de T.A.B. intra-veineux. Légère douleur au niveau du membre inférieur gauche.

Le 26 décembre, la température est revenue à la normale, mais il semble qu'il existe un empâtement sus-pubien gauche. Aussi, conjointement aux antibiotiques, la malade reçoit-elle d'abord 400 mg. d'Héparine retard intra-musculaire, puis 100 mg. d'Héparine intra-veineuse toutes les dix heures.

Le 9 janvier 1951, la température est normale depuis le 26 décembre. Il existe au T.V. un léger empâtement douloureux du cul-de-sac antéro-latéral gauche. Le traitement est continué.

Le 20 janvier on arrête l'Héparine. Le 18, les doses de TERRAMYCINE et d'Auréomycine ont été ramenées à 2 g.

Le 25 janvier, la malade n'étant plus fébrile depuis le 26 décembre, on arrête le traitement.

Le 5 février la malade sort guérie. Elle a été suivie depuis et son état est toujours satisfaisant.

Conclusion de cette observation : Deux rechutes de septicémie à Staphylocoque traitées avec succès par la TERRAMYCINE. La deuxième rechute a montré que dans les formes sévères le traitement devait être prolongé assez longtemps après le retour de la température à la normale, la TERRAMYCINE étant beaucoup plus bactériostatique que bactériolytique.

Obs. 10. — Cas : Dominique B...

Le malade, âgé de 41 ans, marchand de glace ambulant, entre dans le service le 9 février 1951, pour un état fébrile persistant.

Il s'agit d'un Napolitain, débile mental, particulièrement inculte et qu'il est de ce fait à peu près impossible d'interroger. On finit cependant par apprendre que ce malade revient d'un voyage en Italie, au cours duquel sa famille aurait été très impressionnée par sa pâleur et sa fatigue. Sa température oscillerait depuis plusieurs semaines entre 38° et 40°.

On se trouve en présence d'un malade très pâle et très fébrile, présentant les signes évidents d'une maladie mitrale. Le souffle systolique en particulier est extrêmement rude et intense. La rate est nettement perceptible à la palpation. On ne constate ni signes cutanés, ni purpura, ni adénopathies.

L'examen révèle l'existence d'une très volumineuse ostéite du tibia droit, manifestement en poussée évolutive. La peau adhère à la face interne de l'os sur une longueur de 20 cm. Une cicatrice ouverte, suintante, violacée, donne issue à un liquide séro-purulent. Toute la partie inférieure du tibia est au moins doublée de volume. Il s'agirait des séquelles d'une ostéomyélite aiguë survenue à l'âge de 10 ans, curettée puis plâtrée pendant plusieurs mois.

Des fistules s'ouvrent et se ferment depuis lors à des intervalles variables. La dernière poussée ostéomyélitique ayant nécessité un curetage, remonterait à février 1950. Depuis cette date l'écoulement purulent ne s'est pas tari.

Le malade nie tout antécédent rhumatismal, mais il est impossible de se fier à ses déclarations confuses et contradictoires.

Une hémoculture pratiquée pousse après trois jours d'étuve en montrant des chainettes de Streptocoque qui, repiqué sur gélose au sang, se révèle non hémolytique. Repiqué sur milieu de Veillon il pousse en aérobie et anaérobiose.

Le nombre des hématies est de 2.810.000, celui des leucocytes de 9.000, avec 86 % de polynucléaires.

L'examen du pus, issu des fistules tibiales, ne montre que du Staphylocoque doré. La radiographie témoigne de deux volumineux séquestres du tibia.

L'examen du culot urinaire montre l'existence de nombreux cylindres granuleux, de nombreuses hématies très altérées, quelques leucocytes et d'assez nombreux staphylocoques.

Le malade est mis au traitement par la TERRAMYCINE dont il reçoit quotidiennement 4 g. par voie buccale. A ce moment la température est à 39°4. Elle tombe dès le lendemain à 38°5 et, le soir du quatrième jour, elle est à 37°. Elle y restera désormais, avec seulement deux poussées vespérales à 38°, dues certainement à une rétention au niveau des fistules tibiales.

Il est à noter que, pendant les cinq premiers jours, le malade avait refusé d'ingérer une partie des capsules qui lui avaient été données et que la dose absorbée quotidiennement pendant cette période n'avait vraisemblablement pas dépassé 2 g. Elle a cependant été suffisante pour faire tomber la fièvre et transformer l'état général. Une surveillance attentive a permis de s'assurer par la suite que le malade absorbait la totalité de la médication prescrite.

Quatre jours après le début du traitement nous apprenons que le Streptocoque isolé du sang du malade présente une résistance importante à la Pénicilline, à la Streptomycine, à l'Auréomycine et aux sulfamides. Par contre la résistance à la TERRAMYCINE est presque nulle ; elle est nulle à la Chloromycétine.

Une semaine après le début du traitement, l'hémoculture est négative. Le nombre des hématies est remonté à 3.990.000, celui des leucocytes n'a pas varié, il est de 9.000 avec 82 % de polynucléaires.

Un mois après le début du traitement, l'asthénie a complètement disparu, la rate n'est plus perceptible. Le malade reste pâle et les signes d'auscultation cardiaques sont inchangés. La sédimentation sanguine est de 31 mm. après une heure, de 73 mm. après deux heures.

En même temps que disparaissaient les signes d'endocardite maligne, l'état du tibia s'améliorait considérablement. Les fistules sont à l'heure actuelle complètement taries et le volume du tibia est redevenu sensiblement normal.

OBS. 11. — Cas : Daniel P...

Le malade, âgé de 23 ans, céramiste d'art, entre dans le service le 7 mars 1951, envoyé par le Docteur Oury, pour cardiopathie fébrile.

En 1940, à l'âge de 12 ans, ce malade a présenté une légère poussée de rhumatisme articulaire aigu, sans atteinte cardiaque appréciable à cette époque.

En 1944, on lui découvre cependant un souffle diastolique de la base.

En avril 1950, le malade présente pendant quelque temps une fièvre élevée, sans localisation articulaire appréciable. Cette poussée thermique cède au bout de quelques jours.

Vers le 20 décembre 1950, survient une nouvelle poussée fébrile, d'abord discrète au point que le malade continue son travail. Peu à peu apparaissent des douleurs puis du gonflement au niveau des genoux et des chevilles. Le malade arrête son travail puis s'alite. Il est traité quelque temps sans succès par le salicylate. Le Docteur Oury ayant vu le malade, pose le diagnostic de maladie d'Osler et l'adresse au service pour complément d'examen et traitement.

Lorsque le malade entre dans le service, il est assez pâle. Sa température oscille entre 38° et 39°. Le cœur est un peu augmenté de volume et l'on constate l'existence de lésions mitrales et aortiques caractérisées par un souffle systolique de la pointe et un double souffle de la base. Le pôle inférieur de la rate est nettement perceptible.

Une hémoculture pratiquée montre, après trente-six heures, la présence de nombreuses chaînettes de Streptocoque qui pousse abondamment en bouillon ascite.

L'examen du culot urinaire révèle la présence de nombreuses hématies très altérées, d'assez nombreux cylindres hématiques et granuleux et d'assez rares leucocytes.

Le nombre des hématies est de 3.780.000, celui des leucocytes de 8.400 avec 80 % de polynucléaires.

La sédimentation est de 46 mm. après une heure, de 86 mm. après deux heures.

Le Streptocoque se montre résistant à la Streptomycine et aux sulfamides. Sa résistance à la Pénicilline est presque nulle. Elle est nulle pour l'Auréomycine, la Chloromycétine et la TERRAMYCINE.

Le malade reçoit quotidiennement 3 g. de TERRAMYCINE. Quarante-huit heures après le début du traitement la température tombe à 37° et y restera désormais. Toutes les hémocultures pratiquées depuis cette date sont restées négatives. Trois semaines après le début du traitement la sédimentation était de 22 mm. après une heure et 55 mm. après deux heures. Le chiffre des hématies était passé à 4.070.000 ; celui des leucocytes était de 7.200 avec 62 % de polynucléaires.

Ces deux malades donnent l'impression d'une guérison complète, et il est peu probable qu'ils fassent une rechute. Parmi les très nombreux malades traités depuis quelques mois dans le service à la TERRAMYCINE nous n'avons observé que deux rechutes : le cas Gertrude D... (obs. 9), et une brucellose qui a récidivé après plusieurs semaines d'apyrexie. Ce dernier malade est d'ailleurs à nouveau en cours de traitement et réagit favorablement.

CONCLUSION DE CES OBSERVATIONS :

Deux cas d'endocardite maligne à streptocoque traités et guéris en quelques jours seulement et d'une façon définitive par la TERRAMYCINE. Ces deux cas soulignent parfaitement la haute valeur thérapeutique de ce nouvel antibiotique fungique qu'est la TERRAMYCINE. On sait en effet combien le traitement de la maladie d'Osler par la Pénicilline était long, pas toujours actif et exposant à de fréquentes rechutes rebelles cette fois à la thérapeutique. De plus, ce sont dans des cas comme ceux-là que l'emploi de la voie buccale prend toute son importance, en fatigant moins le malade que les innombrables piqûres.

OBS. 12. — Cas : Anna B...

Jeune femme de 21 ans, présentant une tuméfaction douloureuse du genou droit, avec éruption de nodules sous-cutanés, apparus à la suite d'un épisode fébrile avec angine et arthralgies diffuses du rachis, des genoux, des coudes de pieds et des poignets.

Histoire de la maladie : Trois jours après une angine accompagnée de fièvre à 39°-40°, de frissons et de douleurs articulaires généralisées, apparition en plusieurs poussées rapprochées d'une éruption nodulaire constituée en quarante-huit heures. Cette éruption se caractérise par cinq à six nodules proéminents sur la face antérieure et les faces latérales du genou droit qui est rose et légèrement tuméfié. Les nodules sont de la taille d'une grosse noix, élastiques et non adhérents. Ils sont douloureux spontanément et à la pression. Deux ou trois sont recouverts par des téguments jaunâtres rappelant les teintes des différentes phases de la biligénie locale. Les mouvements articulaires sont douloureux mais possibles sans limitation.

Le diagnostic d'érythème noueux est infirmé par l'absence d'antécédents, la négativité des cuti et intra-dermo-réactions à la tuberculine (à 1 % et 1/20°) et l'intégrité pulmonaire à la radio.

Cette malade est tout d'abord considérée, en raison des symptômes, comme une arthrite gonococcique et présentée à ce titre à la Société Médicale des Hôpitaux.

En effet l'examen fait découvrir une leucorrhée importante datant d'un an, se révélant d'origine gonococcique et n'ayant jamais été traitée. Cette leucorrhée entraîne :

Le 28 août 1950 :

Pénicilline : 1.000.000 U.O. par jour pendant sept jours. Total : 7.000.000.

Adiazine : 8 g. par jour pendant deux jours, puis 6 g. par jour pendant cinq jours. Total : 46 g.

Ovules de Gynoplix : 4 au total.

L'endocervicite gonococcique de cette femme guérit très rapidement. Cependant le 30 août, au cours du traitement, apparaît une nouvelle éruption nodulaire au niveau du genou droit, avec douleurs vives et température à 37°6, hydarthrose légère à liquide séro-fibrineux stérile. Le genou est œdématié, rouge, chaud et douloureux. Les éléments nodulaires siègent à droite au niveau de la patte d'oie, de l'insertion péronière du biceps crural et de la tubérosité antérieure du tibia.

Le 6 septembre on procède à l'immobilisation plâtrée du genou droit. On instaure de plus un nouveau traitement de :

Pénicilline : 2.000.000 U.O. par jour pendant sept jours. Total : 14.000.000 U.O.

Auréomycine : 2 g. par jour pendant onze jours. Total : 22 g.

Le 8 et le 10 septembre : chocs au T.A.B.

L'amélioration est alors presque totale, mais, à la suite d'injections intra-cervicales de Pénicilline à deux jours d'intervalle sans fièvre :

Le 16 septembre, nouvelle éruption nodulaire au niveau du genou droit qui est toujours plâtré.

Le 17 on instaure :

Streptomycine : 1,50 g. par jour pendant quatre jours. Total : 6 g.

Le 21 septembre on interrompt la Streptomycine à cause d'apparition d'abcès. A ce moment, reprise des accidents (douleur, rougeur, gros nodules).

Le 23 septembre, choc au T.A.B. avec température à 41°. Gonoculture négative.

Le 24 septembre on entreprend un traitement par :

TERRAMYCINE : 2 g. par jour (en quatre prises de 0,50).

Ce traitement n'entraîne aucune intolérance.

Le 25 septembre notable amélioration locale : genou mobile, rougeur diminuée, douleur légère persistant dans le creux poplité.

Le 26 septembre les choses de TERRAMYCINE sont portées à 3 g. par jour.

Le 27 septembre, doses de TERRAMYCINE portées à 4 g.

Le 28 septembre, doses portées à 4,50 g. par jour.

Le 2 octobre, les doses de TERRAMYCINE sont ramenées à 4 g. par jour. On note un certain degré d'intolérance avec nausées et douleurs épigastriques.

Articulation tibio-fémorale droite indolore, mobile sans limitation, légère tension des culs-de-sac latéro-rotuliens, léger choc rotulien.

Articulation tibio-péronière : légère douleur et chaleur.

Le 8 novembre, apparition d'une angine ulcéro-membraneuse avec température à 39°-40°, hydarthrose du genou droit avec nouvelle éruption nodulaire, mais pas de douleur. On instaure un traitement de :

Pénicilline : 1.000.000 U.O. par jour.

TERRAMYCINE : 4 g. par jour.

Entéro-salicyl : 6 g. + Larascorbine forte.

Avec la Pénicilline, réapparition des mêmes nodules que précédemment, disparaissant rapidement avec la cessation du traitement.

Le 17 novembre, la malade quitte le service entièrement guérie, avec seulement un petit nodule résiduel au niveau de l'insertion du biceps crural sur le péroné.

L'évolution de la maladie infirme sans doute le diagnostic primitif d'arthrite gonococcique. Il est assez surprenant, en effet, de voir que le traitement à la Pénicilline, qui avait rapidement guéri l'endocervicite, était resté sans action sur la localisation articulaire.

D'autre part, la nouvelle poussée d'arthrite avec apparition de nodules, coïncide avec l'apparition d'une seconde angine ulcéro-membraneuse.

La TERRAMYCINE avec la dose de 4 g. par jour a arrêté de nouveau les accidents articulaires.

On peut donc se demander si l'arthrite considérée jusque-là comme gonococcique n'était pas en réalité consécutive à une angine et était sans rapport avec la gonococcie.

Le fait paraît d'autant plus vraisemblable que la malade a subi depuis une amygdalectomie et n'a plus présenté aucun accident.

OBS. 13. — Cas : Raymonde M...

La malade est hospitalisée le 20 octobre 1950 pour érythème polymorphe bulleux. Elle présentait depuis le 10 du même mois un état infectieux pseudo-grippal avec frissons et douleurs articulaires. Le 14 octobre apparaît une éruption atteignant rapidement le visage, la nuque, les avant-bras et les mains en même temps que la température s'élève à 40°. Le lendemain, l'œil gauche devient rouge et douloureux.

La malade est traitée du 15 au 19 par la thiazomide. L'état local et la température restent inchangés.

Dans les antécédents immédiats, on ne trouve pas d'ingestion médicamenteuse notable. On note la seule absorption de quelques cuillerées à café de neurocalcium et de quelques comprimés de névrovitamine 4.

Au moment de l'entrée de la malade dans le service, l'éruption est typique. Elle atteint le front, les paupières, la région malaire, les oreilles, la nuque, les avant-bras, le dos des mains. Certains éléments sont en cocarde, les autres en nappe. Les bulles sont centrales. Il n'y a pas de prurit.

L'œil gauche présente, au niveau de l'angle externe, un bouton d'épis-

clérîte, entouré d'une large zone violacée de sclérîte douloureuse à la pression et à la mobilisation du globe.

Il existe de ce côté une légère photophobie.

Le fond de l'œil est normal. Il n'y a pas de sclérîte postérieure. La température est à 37°8.

La malade reçoit immédiatement 4 g. de TERRAMYCINE par jour.

Dès le lendemain, la température est normale ; les éléments sont affaîssés, les bulles en voie de dessiccation. Elles disparaissent sans laisser de traces. Seule une légère collerette péribulleuse desquame légèrement.

L'amélioration oculaire suit rapidement. Le 24 octobre 1950, soit après trois jours de traitement, il n'existe plus aucune photophobie, aucune sensation pénible à la pression du globe oculaire. Il persiste simplement une zone un peu rouge et quelques veines dilatées.

Cette guérison rapide est particulièrement remarquable : les lésions d'épiscclérîte, d'ailleurs rares, de l'érythème noueux, mettaient, en effet, jusqu'à présent, un mois à six semaines à guérir, quelle que soit la thérapeutique mise en œuvre.

OBS. 14. — Cas : Solange V...

Femme de 41 ans, atteinte de cirrhose hépatique ayant débuté cliniquement en octobre 1949. Hospitalisée le 3 novembre 1950, en vue de subir une ponction d'ascite qui est pratiquée le 6 novembre. On retire 6 litres de liquide séro-fibrineux. Une numération globulaire avec formule leucocytaire, pratiquée le 7 novembre, donne :

Hématies : 2.900.000. — Hb : 50 %. — Val. gl. : 0,86.

Leucocytes : 44.400.

Polynucléaires :	{	neuro	88	{	88 %.
		éosino	0		
		baso	0		

Lymphocytes : 0 %.

Monocytes : 6 %.

Métamyélocytes : 6 %.

Le 5 novembre, la température s'élève à 39°, en même temps qu'apparaît une poussée d'herpès géant qui envahit la totalité des lèvres supérieures et inférieures ainsi qu'une partie du nez. On note de plus un foyer pulmonaire de la base droite, qui rétrocede sous l'influence de 600.000 U.O. de Pénicilline par jour qui seront continuées jusqu'au 20 novembre. Un malade précédent ayant eu un zona ophtalmique amélioré sous l'influence de la TERRAMYCINE, on tente d'améliorer l'herpès avec 2 g. par jour de TERRAMYCINE, du 10 au 18 novembre. Le résultat de ce traitement paraît négatif, l'herpès persistant pendant dix jours. Il est à remarquer toutefois que lorsque la guérison s'est produite elle a été très rapide et que les éléments fluxionnaires ont disparu.

On n'a constaté aucune manifestation d'intolérance à la TERRAMYCINE durant toute la durée du traitement.

OBS. 15. — Cas : Armand M...

Zona ophtalmique chez un homme de 21 ans. Eruption vésiculeuse siégeant sur la moitié droite du front, la région sous-orbitaire, la région temporo-malaire et les paupières, avec quelques vésicules sur la lèvre supérieure droite. La plupart des éléments ont un aspect croûteux. Pas de vésicules ni sur la muqueuse nasale, ni sur la muqueuse buccale. Adénopathie sous-maxillaire, pré-tragienne et cervicale droite sans péri-adénite, mais légèrement douloureuse.

Hématies : 4.270.000. — Hb : 82 %. — Val. gl. : 0,87.

Leucocytes : 5.400.

Monocytes : 19 %.

Lympho	{	neutro	34.	}	37 %.
		éosino	3.		
		baso	0.		

Poly	{	petits	8.	}	44 %.
		grands	36.		

Le malade est mis immédiatement à la TERRAMYCINE aux doses de 4 g. pendant trois jours, puis 3 g. pendant trois jours (soit une dose totale de 21 g.).

Dès la 48^e heure le zona s'atténue considérablement et disparaît rapidement sans laisser de séquelles.

Il semble véritablement que la TERRAMYCINE ait agi en raison de la rapidité d'évolution.

TABLEAU RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

CAS N°	DIAGNOSTIC	RÉSULTATS OBTENUS
1	Congestion pulmonaire et périgastrite	Guérison
2	Pneumonie aiguë à bacille de Friedlander	Guérison
3	Pneumonie aiguë à bacille de Friedlander	Guérison
4	Bronchectomie chronique	Guérison
5	Pneumopathie grippale aiguë	Guérison
6	Orchi-épididymite gonococcique	Guérison
7	Gonococcie génito-urinaire aiguë	Guérison
8	Méningite cérébro-spinale	Guérison
9	Septicémie à staphylocoque doré	Guérison
10	Endocardite maligne lente à streptocoque	Guérison
11	Endocardite maligne lente à streptocoque	Guérison
12	Arthrite post-angineuse	Guérison
13	Erythème bulleux polymorphe	Guérison
14	Herpès géant	Légère amélioration
15	Zona ophtalmique	Guérison

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

RELEVÉES DANS LA LITTÉRATURE AMÉRICAINE

OBS. 1. — Une femme âgée de 21 ans a été admise à l'hôpital pour une sérieuse angine compliquée d'un enrouement prononcé et d'une perte presque complète de la voix. Elle avait une difficulté extrême à respirer et son souffle était strident. Il y avait certainement laryngo-trachéite aiguë. Sa température à l'admission était de 100,2° F.

Après 24 heures de traitement avec la TERRAMYCINE, la température était normale. A ce moment sa respiration s'était bien améliorée et sa voix meilleure. L'amélioration a persisté et le septième jour elle reçut son « exeat ».

Les cultures de la gorge ont révélé l'*Hemophilus influenzae*, mais on ne peut dire avec certitude que c'était le facteur étiologique.

OBS. 2. — Une femme âgée de 45 ans est admise à l'hôpital pour frissons, sueurs et douleurs du côté droit de la poitrine. Elle avait été malade pendant quatre ou cinq jours et avait expectoré des crachats teintés de sang. La température peu après l'admission était de 104° F. Des radiographies du thorax révélèrent une condensation dans le lobe moyen droit. Des cultures des crachats furent positives pour le *Diplococcus pneumoniae*.

Elle reçut 4 g. de TERRAMYCINE pendant sept jours et demi et par jour, par voie buccale. Sa réponse clinique a été rapide et la guérison complète.

OBS. 3. — La malade, une femme de 32 ans, avait été traitée antérieurement pour une maladie du parenchyme hépatique. Cinq jours avant son admission à l'hôpital, elle avait des frissons et de la fièvre, et sa température s'élevait par moments à 105° F. Les cultures du sang étaient positives pour l'*Escherichia coli*. On constata que l'organisme avait une sensibilité de 6,25 mcg. par millilitre à l'Auréomycine et de 1,5 mcg. par millilitre à la TERRAMYCINE.

On commença le traitement à la TERRAMYCINE. Elle reçut par la bouche entre 4 et 5 g. par jour pendant neuf jours. La réponse clinique fut frappante. La température devint normale entre 48 et 72 heures après

la première dose. Les cultures du sang furent constamment négatives. La guérison fut complète, bien qu'elle eut encore sa maladie de foie.

Obs. 4. — Un homme âgé de 54 ans a fait une diverticulite en 1948. Sa maladie actuelle a commencé avec des malaises, des frissons, une grande fièvre et des sueurs abondantes. Il avait continué d'avoir des accès de frissons et de fièvre avec une température allant jusqu'à 105° F. On avait diagnostiqué un abcès hépatique. Il avait reçu des antibiotiques de façon intermittente pendant de courtes périodes durant sa maladie. Trois cultures du sang avaient été trouvées positives aux bactérioides. Des études de sensibilité sur l'organisme révélèrent une sensibilité de moins de 0,19 mcg. par millilitre pour la TERRAMYCINE.

Il a reçu 5 g. de TERRAMYCINE par jour pendant treize jours et environ 4 g. par jour pour le reste de la période de vingt jours. Il recevait le médicament par la bouche toutes les six heures. Des déterminations de la teneur en TERRAMYCINE du sérum, de 4 à 6 heures après l'administration du produit, révélèrent 8 mcg. de TERRAMYCINE par millilitre. Le produit fut donné avec du lait. Le malade a vomi seulement trois doses pendant la période de vingt jours. Sa température n'a commencé à baisser qu'après sept jours environ de traitement. Il n'a pas reçu d'autre traitement, sauf deux petites transfusions qui ont été données les 23^e et 24^e jours, époque à laquelle il a eu un frisson pendant ou immédiatement après la transfusion. Des radiographies du côlon faites après sa guérison ont montré une nette diverticulite intéressant le segment inférieur du côlon descendant.

Obs. 5. — Une femme âgée de 19 ans a été admise pour un abcès au sein gauche. Les ganglions lymphatiques axillaires du côté gauche étaient enflés.

Elle a reçu de la TERRAMYCINE par la bouche pendant trois jours et demi. La lésion se localisa, mais on estima qu'une intervention chirurgicale était nécessaire. Les cultures révélèrent la présence de *Micrococcus pyogenes*. Sa convalescence fut sans histoire.

Obs. 6. — La malade est une femme de 60 ans. Sa maladie avait débuté par un sérieux mal de gorge et de la polyarthralgie. Des lésions étendues de la peau se sont ensuite produites, lesquelles étaient caractéristiques d'un grave érythème polymorphe du type bulleux. Sa température à l'admission était de 102° F. et son pouls avait 110 pulsations par minute. Son taux de sédimentation était de 112 mm. au bout d'une heure.

Elle reçut 4 g. de TERRAMYCINE pendant treize jours. Il n'a été fait aucun autre traitement. La température est descendue lentement, mais n'a atteint la normale que le 7^e jour du traitement. Les lésions disparurent, ce qui a été considéré comme une évolution plutôt rapide. L'éruption bulleuse ne devint pas hémorragique comme on s'y serait attendu. D'après le Docteur O'Leary, de la section dermatologique, l'évolution a été beaucoup plus rapide que l'on ne s'y serait attendu avec les salicy-

lates ou autres agents thérapeutiques communément employés dans cette maladie. Le 13^e jour, la malade recevait son « exeat ». La seule séquelle des lésions de la peau était de l'hyperpigmentation. Les graves douleurs articulaires avaient disparu.

CONCLUSIONS

De l'examen de nos quinze observations prises à l'Hôpital Beaujon, dans le service du Docteur RAVINA, nous avons pu tirer les conclusions suivantes, très voisines de celles publiées par les auteurs américains.

I. — La TERRAMYCINE possède un spectre d'action assez superposable à celui de l'auréomycine, mais plus étendu que celui-ci. De tous les antibiotiques fungiques jusqu'ici décrits, la TERRAMYCINE est le plus polyvalent, tout en étant très actif.

II. — Elle nous a paru particulièrement active et remarquable dans les endocardites lentes, les gonococcies féminines et les infections à bacilles de Friedlander.

III. — Il est inutile de donner des choses considérables, la plus grande partie du produit ingéré étant éliminée dans les fèces lorsque l'on dépasse les doses utiles de 2 à 4 gr. par jour.

IV. — Il est nécessaire de prolonger assez longtemps le traitement par la TERRAMYCINE dans les cas sérieux bien après le retour de la température à la normale pour éviter la possibilité de récurrences.

En effet la TERRAMYCINE est essentiellement et uniquement bactériostatique, arrêtant la pullulation des germes qu'elle ne détruit pas.

Ce fait explique sans doute l'absence de terramycino-résistance. On sait, en effet, que l'apparition d'une infection résistante à un antibiotique est due à la destruction des germes sensibles, tandis que persistent les germes résistants : en cas de récurrence, on a affaire alors à une affection causée uniquement par la souche résistante et ne réagissant plus à la thérapeutique déjà utilisée.

Avec la TERRAMYCINE au contraire, les récidives restent curables.

EN RÉSUMÉ :

Aux avantages d'atotoxicité qu'elle partage avec d'autres antibiotiques fungiques, elle joint un spectre d'action plus étendu que celui de la Pénicilline, avec avantage sur celle-ci de l'action par voie orale moins pénible que les injections, dans les traitements de longue durée. Mieux tolérée que l'Auréomycine, ne présentant pas de Terramycino-résistance, seule active sur des germes contre lesquels on ne possédait rien jusqu'alors, la TERRAMYCINE, comme le signalent les nombreux travaux américains, est une médication pleine d'avenir et de tout premier ordre.

Vu :

LE DOYEN :
L. BINET

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CATHALA.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- FINLAY (A.-C.), and al. — Terramycin : A New Antibiotic. (*Science*, 1950, v, 111, n° 2874, 85.)
- HOBBY (G.-L.), and al. — The Antimicrobial Action of Terramycin In Vitro and In Vivo. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 73 (3), 503, 1950.)
- SNYDER (J.-C.). — The Antirickettsial Properties of Terramycin. (*Annals of the New-York Academy of Sciences*. In press., 1950.)
- WELCH (H.), and al. — Comparative Studies on Terramycin and Aureomycin : Antibacterial Spectrum, Serum Concentrations and Urinary Excretion. (*J. Am. Pharm. Assoc., Sciences Ed.*, vol. 39, 185-192, 1950.)
- WERNER (C.), and al. — The Absorption and Excretion of Terramycin in Humans : Comparison with Aureomycin and Chloramphenicol. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* In Press, 1950.)
- HERREL (H.), and al. — Terramycin : Some Pharmacologic and clinical Observations. (*Proc. Staff Meets. Mayo Clinic*, april, 14, 1950.)
- TIMPANELLI (A.). — See Knight, V. Clinical Evaluation of Aureocycin and Chloramphenicol. Presented at Section on Medecine, New-York State Medical Society. To be published in *N.Y. State J. Medecine*, 1950.
- MELCHER (G.-W.), and al. — Terramycin in the Treatment of Pneumococcus and Primary Atypical Pneumonia. (*J. Am. Med. Assoc.* In Press.)
- KING, ERNEST (Q.), and al. — Clinical Observations on the Use of Terramycin Hydrochloride. (*J. Am. Med. Assoc.*, 143 (1), 1950.)
- BALL (T.-L.) and DOUGLAS (R.-G.). — Terramycin in Urinary Tract Infections. Presented at San Francisco Obstetrical and Gynecological Society.
- HENDRICKS (F.-D.), and al. — Terramycin in the Treatment of Venereal Disease. (*J. Am. Med. Assoc.*, 143 (1), 1950.)
- MOST (H.) and VAN ASSENDELFT (F.). — Terramycin Therapy of Amebiasis. (*Science*. In Press.)

PLAN (S.-Y.), and al. — The Pharmacology of Terramycin. (*J. Pharm. and Exptl. Theraps.* In Press, 1950.)

Medical and Pharmaceutical Information Bureau. — Mayo Clinic, Reports Favorably on Newest Antibiotic, Terramycin, april, 23, 1950.

Lancet du 11 mars 1950.

Science du 27 janvier 1950.

Am. Med. Ass. du 6 mai 1950.

Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 13 avril 1950.

Brit. Med. J., du 25 novembre 1950.

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, du 27 octobre 1950.

Schweiz. Med. Woch., du 6 janvier 1951.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

Titrage de la TERRAMYCINE	11
Solution standard de TERRAMYCINE	12
Absorption	15
Diffusion	17
Excrétion	18
Toxicité	22
Posologie et voies d'administration	24
Présentation	24
Indications thérapeutiques	25
Contre-indications de la TERRAMYCINE	25
Indications douteuses de la TERRAMYCINE	25
Principales indications de la TERRAMYCINE	26

DEUXIEME PARTIE

Observations cliniques prises dans le service du Docteur Ravina, à l'Hôpital Beaujon	31
---	----

TROISIEME PARTIE

Observations cliniques relevées dans la littérature américaine ...	55
Conclusions	59
Bibliographie	61



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE

